



भारत का राजपत्र The Gazette of India

असाधारण

EXTRAORDINARY

भाग II—खण्ड 3—उप-खण्ड (I)

PART II—Section 3—Sub-section (I)

प्राधिकार से प्रकाशित

PUBLISHED BY AUTHORITY

सं. 8]

नई दिल्ली, बुधस्वतिवार, जनवरी 4, 2001/पौष 14, 1922

No. 8]

NEW DELHI, THURSDAY, JANUARY 4, 2001/PAUSA 14, 1922

स्वास्थ्य और परिवार कल्याण मंत्रालय

(स्वास्थ्य विभाग)

अधिसूचना

नई दिल्ली, 4 जनवरी, 2001

सा. का. नि. 8(अ).—औषधि और प्रसाधन सामग्री नियम, 1945 का और संशोधन करने के लिए कतिपय नियमों का प्रारूप, जिन्हें केन्द्रीय सरकार औषधि और प्रसाधन सामग्री अधिनियम, 1940 (1940 का 23) की धारा 12 और धारा 33 द्वारा प्रदत्त शक्तियों का प्रयोग करते हुए, औषधि तकनीकी सलाहकार बोर्ड से परामर्श करने के पश्चात् बनाना चाहती है, उक्त धारा की अपेक्षानुसार ऐसे सभी व्यक्तियों की जानकारी के लिए, जिनके उनसे प्रभावित होने की संभावना है, प्रकाशित किया जाता है और यह सूचना दी जाती है कि उक्त प्रारूप नियमों पर उस तारीख से जिसकी भारत के उस राजपत्र की प्रतियाँ, जिसमें यह अधिसूचना प्रकाशित की जाती है, जनता को उपलब्ध करा दी जाती हैं, पैंतालीस दिन की अवधि की समाप्ति के पश्चात् विचार किया जाएगा ।

आक्षेप या सुझाव—सचिव, स्वास्थ्य और परिवार कल्याण मंत्रालय, भारत सरकार, निर्माण भवन, नई दिल्ली-110011 को भेजे जा सकते हैं।

किन्हीं ऐसे आक्षेपों या सुझावों को पर जो उक्त प्रारूप नियमों की बाबत किसी व्यक्ति से इस प्रकार विनिर्दिष्ट अवधि के भीतर प्राप्त हों, केन्द्रीय सरकार द्वारा विचार किया जायगा ।

प्रारूप नियम

- 1 (1) इन नियमों का संक्षिप्त नाम औषधि और प्रसाधन सामग्री (संशोधन) नियम, 2000 है।
- (2) ये राजपत्र में उनके अन्तिम प्रकाशन की तारीख को प्रवृत्त होंगे।
- (3) उपनियम (2) में किसी बात को होते हुए भी, ये नियम ऐसे विनिर्माताओं को ऐसे प्रारम्भ की तारीख से दो वर्ष की अवधि के लिए लागू नहीं होंगे जिनके पास औषधि के विनिर्माण के लिए अनुज्ञप्ति है।
2. औषधि और प्रसाधन सामग्री नियम, 1945 में अनुसूची ड के स्थान पर निम्नलिखित अनुसूची रखी जाएगी, अर्थात् :—

“अनुसूची ड”

(नियम 71, 74, 76 और 78 देखिए)

भेषजीय उत्पादों के लिए अच्छी विनिर्माणकारी पद्धति और परिसरों संयंत्र तथा उपस्कर की अपेक्षाएं

टिप्पणः—नीचे सूचीबद्ध उद्देश्यों की प्राप्ति के लिए, प्रत्येक अनुज्ञप्तिधारी समुचित कार्य पद्धति, प्रणाली और प्रक्रियाओं का विकास करेगा जिन्हें प्रलेखीकृत किया जायगा और निरीक्षण तथा निर्देश के लिए रखा जाएगा और विनिर्माणकारी परिसरों का उपयोग अनन्यतः औषधि के निर्माण के लिए ही किया जाएगा और उनमें कोई अन्य विनिर्माणकारी क्रियाकलाप नहीं किया जाएगा।

भाग 1

(परिसरों और सामग्री के लिए अच्छी विनिर्माणकारी पद्धति)

1. साधारण अपेक्षाएं

1.1 अवस्थिति और परिवेश—औषधि के विनिर्माण के लिए कारखाने के भवन अधिमानतः किसी औद्योगिक क्षेत्र में अवस्थित होंगे और इस प्रकार स्थित होंगे और ऐसे साधनों से युक्त होंगे कि खुली मल प्रणाली, नाली, सार्वजनिक शौचालय या किसी ऐसी कारखाने सहित जिसमें अनिष्टकर या अस्वास्थ्यकर दुर्गंध या वाष्प अथवा बड़ी मात्रा में कालिख, धूल, धुआं, रासायनिक या जैविक निस्सारण होता हो, बाह्य पर्यावरण से संदूषित होने के खतरे से बचा जा सके।

1.2 भवन और परिसर

कारखाने के लिए प्रयुक्त भवन ऐसे होंगे जिनका डिजाइन, निर्माण, अनुकूलन और अनुरक्षण इस प्रकार किया जाएगा जिससे वे विनिर्माणकारी संक्रियाओं के उपयुक्त हों जिससे स्वास्थ्यकर दशाओं में औषधि का उत्पादन अनुज्ञात किया जा सके। वे कारखाना अधिनियम, 1948 (1948 का 63) में अधिकथित शर्तों के अनुरूप होंगे। विनिर्माण, प्रसंस्करण, भाण्डागारण, पैकेजिंग, लेबल लगाने और परीक्षण करने के प्रयोजन हेतु उपयोग में लाए गए परिसर—

- (i) अन्य औषधि विनिर्माणकारी संक्रियाओं के अनुरूप होंगे जिससे वे वैसी ही या पार्श्व क्षेत्र/खंड में की जा सके;
- (ii) उपस्करों, सामग्री के क्रमबद्ध और तर्कयुक्त स्थापन और कार्मिकों के संचलन को अनुज्ञात करने के लिए कार्य करने के स्थान की पर्याप्त व्यवस्था से युक्त होंगे जिससे,
 - (क) विभिन्न प्रवर्गों की औषधि के बीच या कच्ची सामग्री, मध्यवर्तीय या प्रक्रियाधीन सामग्री के साथ मिश्रण के जोखिम को दूर किया जा सके;
 - (ख) उपयुक्त तंत्र की व्यवस्था करके संदूषण और प्रति संदूषण की संभावनाओं को दूर किया जा सके;
- (iii) कीटों, नाशक जीवों, पक्षियों, पीड़क जन्तुओं और कृन्तकों के प्रवेश को रोकने के लिए इस प्रकार डिजाइन, निर्माण/अनुरक्षण किया जाएगा। आन्तरिक तल (दीवार फर्श और छतें) चिकनी होंगी और चटकी हुई नहीं होनी चाहिए और उनकी आसानी से सफाई, पेंटिंग और विसंक्रमण किया जा सके;
- (iv) वातानुकूलित होंगे जहां उत्पादन के अधीन संक्रियाओं और डोजेज फार्म के लिए विहित है। उत्पादन और योजन क्षेत्र में प्रकाश और प्रभावी संवातन की वायु नियंत्रण सुविधाओं के साथ व्यवस्था होगी और उनमें तापमान और जहां आवश्यक हो, आर्द्रता सहित निश्चित श्रेणी की दशाओं को कायम रखने के लिए उचित एअर हैंडलिंग यूनिट (जहां लागू हों) होनी चाहिए। ये दशाएं औषधियों के प्रवर्गों और संक्रिया की प्रकृति के लिए उपयुक्त होगी। ये संरक्षित वस्त्रों, उत्पादन रखखाव, उनके अंदर की संक्रियाओं में काम करने वाले कार्मिकों के लिए बाहरी पर्यावरण के संबंध में भी उपयुक्त होंगे। ये क्षेत्र अपेक्षित विनिर्देशों के अनुपालन को सुनिश्चित करने के लिए नियमित रूप से अभिपुष्ट किए जाएंगे;
- (v) नाली प्रणाली, अधिमानतः भूमिगत नालियों से युक्त होंगे जो पर्याप्त आकार की होंगी और इस प्रकार डिजाइन की गई होंगी जिससे उनमें उलटे प्रवाह को रोका जा सके और/या कीटों/कृन्तकों के परिसर में प्रवेश को रोका जा सके। विनिर्माण क्षेत्र में खुली नालियों से बचा जाए किन्तु यदि अपरिहार्य हो तो ये सतही होनी चाहिए जिससे आंतरिक सफाई और विसंक्रमण आसानी से किया जा सके;
- (vi) जहां पर औषधियों का विनिर्माण किया जाता है वहां उस क्षेत्र की दीवारें और फर्श दरार और खुले जोड़ों से मुक्त होने चाहिए जिससे उनमें धूल एकत्र न हो सके। ये चिकने और ऐसे होने चाहिए जिनकी ठीक तरह से सफाई और विसंक्रमण किया जा सके। आंतरिक तल में शेड के भाग नहीं होने चाहिए। इन परिसरों की सफाई और पेंटिंग का सावधिक अभिलेख रखा जाएगा।

1.3 जल प्रणाली

जल को भारतीय मानक ब्यूरो या स्थानीय नगर पालिका द्वारा विनिर्दिष्ट मानदण्डों के अनुरूप पेय बनाने के लिए स्वयं के या किसी अन्य स्रोत से लिए गए जल के शोधन के लिए अभिपुष्ट प्रणाली होगी जिससे फार्मैकोपियल के अनुरूप निर्मल जल उत्पादित किया जा सके। यह रोगजनक

सूक्ष्म जीवों से मुक्त और निर्मल जल होगा जिससे इस प्रकार उत्पादित जल का ही उपयोग, जहां पेय जल का उपयोग किया जा सकता है, धुलाई और सफाई संक्रियाओं के सिवाय सभी संक्रियाओं के लिए किया जाएगा। जल को ऐसे टैंकों में भण्डारित किया जाएगा जिनसे जल की कगलिली पर प्रतिकूल प्रभाव न पड़े और सूक्ष्म जीवीय वृद्धि से मुक्त हों। टैंक को सावधिक रूप से साफ किया जाएगा और इस निमित्त अनुज्ञप्तिधार द्वारा अभिलेख रखे जाएंगे।

1.4 अपशिष्ट का व्ययन

- (I) कारखाने से मल और बहिस्त्राव (टोस, तरल और गैस) का व्ययन पर्यावरण प्रदूषण नियंत्रण बोर्ड की अपेक्षाओं के अनुरूप होगा।
- (II) सभी जैव-चिकित्सा अपशिष्ट का व्ययन जैव, चिकित्सा अपशिष्ट (प्रबंध और निपटान) नियम, 1996 के उपबन्धों के अनुसार किया जाएगा।
- (III) अस्वीकृत औषधियों का भण्डारण और निपटान के लिए अतिरिक्त सावधानियाँ बरती जाएंगी। अपशिष्ट के सभी व्ययन के लिए अभिलेख रखा जाएगा।
- (IV) व्ययन किए जाने के लिए लंबित सभी अपशिष्ट पदार्थों के उचित और सुरक्षित भण्डारण के लिए उपबंध किए जाएंगे। परिसंकटमय, विषैले पदार्थों और ज्वलनशील सामग्री को उपयुक्त रूप से डिजाइन किए गए और केंद्रीय और राज्य विधान के अनुरूप पृथक् संलग्न क्षेत्रों में भण्डारित किया जाएगा।

2. भाण्डागारण क्षेत्र

2.1 पर्याप्त क्षेत्रों को इस प्रकार डिजाइन किया जाएगा जिससे विभिन्न प्रकारों की सामग्रियों और आरंभिक तथा पैकेजिंग सामग्री, मध्यवर्ती, थोक और तैयार उत्पाद, संगरोधन में उत्पाद, निर्मुक्त, अस्वीकृत, वापस किए गए या लौटाए गए उत्पाद, मशीन और उपस्कर के अतिरिक्त पुर्जों की तरह की सामग्री और उत्पादों को पर्याप्त और क्रमबद्ध रूप से भण्डागारित किया जा सके।

2.2 भाण्डागारण क्षेत्रों को इस प्रकार डिजाइन और अनुकूलित किया जाएगा जिससे अच्छी भण्डार दशाओं को सुनिश्चित किया जा सके। स्वीकार्य तापमान की सीमाओं के भीतर वे स्वच्छ, शुष्क और अनुरक्षित होंगे। जहां विशेष भण्डारण दशाओं की अपेक्षा हो (उदाहरणार्थ तापमान, आर्द्रता) वहां इनकी व्यवस्था, मानीटरी की जाएगी और उन्हें लेखबद्ध किया जाएगा। भण्डारण क्षेत्र उपयुक्त स्थान और कुन्तकों, नाशक जीवों और पीड़क जन्तु नियंत्रण प्रक्रिया से युक्त होंगे और उनका अभिलेख रखा जाएगा।

2.3 प्राप्ति और प्रेषण प्रवाहिकाएँ : सामग्री और उत्पादों की प्रतिकूल मौसम की दशाओं से रक्षा करेंगी। प्राप्ति क्षेत्र बंद होंगे और इस प्रकार डिजाइन के और ऐसे साधनों से उपयुक्त होंगे जिनमें अंदर आने वाली सामग्री के आधानों को भाण्डागारण क्षेत्र में अंतरित किए जाने से पूर्व साफ किया जा सके। प्राप्ति और प्रेषण प्रवाहिकाओं से उत्पादन क्षेत्र में हवा की वापसी को रोकने के लिए एक्जॉस्ट पंखों की व्यवस्था होगी।

2.4 जहां भाण्डागारण द्वारा संगरोधन स्तर को उसी भाण्डागार या भण्डार में निश्चित पृथक् क्षेत्रों में सुनिश्चित किया जाता है वहां ऐसे क्षेत्रों को स्पष्टतः सीमांकित किया जाएगा। वस्तुगत संगरोधन को प्रतिस्थापित करने की कोई प्रणाली उसी स्तर का आश्वामन देगी। इन क्षेत्रों में अभिगम प्राधिकृत व्यक्तियों तक ही निर्बाधित होगा।

2.5 आरंभिक सामग्री के लिए भाण्डागारण क्षेत्र में एक पृथक् नमूना क्षेत्र होगा। यदि किसी क्षेत्र में नमूना लिया जाता है तो वह इस तरह से लिया जाएगा जिससे संदूषण, प्रतिसंदूषण और एक दूसरे से मिलने को रोका जा सके।

2.6 अस्वीकृत, वापस ली गई या वापस आई सामग्री या उत्पादों के भण्डारण के लिए पृथक् स्थान की व्यवस्था की जाएगी। ऐसे क्षेत्रों, सामग्रियों या उत्पादों का उपयुक्त रूप से चिन्हित किया जाएगा और इन क्षेत्रों और/या सामग्रियों तक अभिगम को निर्बाधित किया जाएगा।

2.7 उच्चतम परिसंकटमय या विषैली और विस्फोटक सामग्री जैसे स्वापक, मनःप्रभावी औषधियों और ऐसे पदार्थों को जिनसे उनके दुरुपयोग, अग्नि या विस्फोटन का अत्यधिक खतरा रहता है सुरक्षित और सुनिश्चित क्षेत्र में भण्डारित किया जाएगा। उपयुक्त अग्निशमन उपायों की मम्बद्ध सिविल प्राधिकारी के नियमों के अनुरूप व्यवस्था की जाएगी।

2.8 मुद्रित पैकेजिंग सामग्री को सुरक्षित, पृथक् और सुनिश्चित क्षेत्र में भण्डारित किया जाएगा।

2.9 बी (बेटा) लैक्टम एंटीबायोटिक और/या हार्मोनल या किसी ऐसे विशेष प्रवर्ग के उत्पादों के लिए पृथक् योजन क्षेत्रों की व्यवस्था की जाएगी जिनमें स्वच्छ वायु के आने की व्यवस्था हो और संदूषण से बचने के लिए धूल नियंत्रण के लिए उपयुक्त उपाय किए जाएंगे ऐसे विभिन्न दाब के अधीन होंगे।

2.10 जीवाणुहीन सामग्री का योजन श्रेणी 100 के अनुरूप अपूर्णित दशाओं के अधीन किया जाएगा जो विनिर्माण सुविधा के भीतर उस काम के लिए समर्पित क्षेत्र में भी किए जा सकेंगे।

2.11 आधानों के छलकने, टूटने और लीक होने के प्रति उपाय सुनिश्चित करने के लिए नियमित जांच की जाएगी।

2.12 कृन्तक उपचार (नाशक जीव नियंत्रण) नियमित रूप से और वर्ष में कम से कम एक बार किया जाना चाहिए और उसका अभिलेख रखा जाएगा। विशेषतः उत्पादन सामग्री के कृन्तकों से संदूषण को रोकने के लिए जिससे लैप्टोस्फ़ैरोसिस होता है, उपयुक्त कदम उठाए जाएंगे।

2.13 अनुज्ञप्तिधारी अच्छी भाण्डागारण पद्धतियाँ और मार्गदर्शनों का अनुसरण करने के लिए कदम उठाएंगे।

3. उत्पादन क्षेत्र

3.1 उत्पादन क्षेत्र इस रूप में डिजाइन किया जाएगा जिससे एक ही गति से और तर्कसम्मत अनुक्रम में उत्पादन हो सके।

3.2 प्रतिसंदूषण के खतरे को दूर करने के लिए पेनसिलिन की तरह के सुग्राही भेषजीय उत्पाद या जैवीय निर्मितियों के जोषित सूक्ष्म जीवों के साथ उत्पादन के लिए पृथक् समर्पित और स्वअंतर्विष्ट सुविधाएं उपलब्ध कराई जाएंगी। पृथक् समर्पित सुविधाओं में प्रतिसंदूषण कारणों और प्रभावकारी उत्पादों के विनिर्माण के लिए व्यवस्था की जाएगी।

3.3 कार्यकरण और प्रक्रियाधीन भाण्डागारों में इतना पर्याप्त स्थान होगा जिससे उपस्कर और सामग्री को क्रमबद्ध रूप से और तर्कसंगत रूप से स्थित किया जा सके तथा कार्मिकों का संचलन हो सके जिससे प्रतिसंदूषण से बचा जा सके और विनिर्माणकारी और नियंत्रण उपायों में से किसी के लोप होने या उसके गलत उपयोजन के खतरे को कम किया जा सके।

3.4 पाइप कार्य विद्युत की फिटिंग, रोशनदान और ऐसी ही सेवा लाइनें इस प्रकार डिजाइन, नियत और सन्निमित की जाएंगी जिससे विश्रान्ति कारित होने से बचा जा सके। सेवा लाइनों की रंगों द्वारा पहचान की जाएगी और उसमें बहाव की दिशा को चिह्नित किया जा सके।

4. आनुषंगिक क्षेत्र

4.1 विश्राम और जलपान कक्ष अन्य क्षेत्रों से पृथक् होंगे। इन क्षेत्रों से विनिर्माणकारी और भण्डार क्षेत्रों में सीधे जाने के लिए रास्ता नहीं होगा।

4.2 कपड़े बदलने या भण्डारित करने के लिए और सफाईकर्म तथा प्रसाधन प्रयोजनों के लिए सुविधाएं आसानी से अभिगमनीय और उपयोगकर्ताओं की संख्या के लिए पर्याप्त होंगी। पुरुषों और महिलाओं के लिए पृथक् प्रसाधन उत्पादन या भण्डारण क्षेत्र से सीधे जुड़े नहीं होंगे। ऐसे क्षेत्रों की सफाई और विसंक्रमण के अनुदेश लिखित रूप में होंगे।

4.3 रख-रखाव कर्मशालाएं पृथक् होंगी और उत्पादन क्षेत्रों से दूर होंगी। जब भी उत्पादन क्षेत्र में पुर्जे या बदले गए पुर्जे और औजार भण्डारित किए जाएं तो वहां वे समर्पित कक्ष या ताला बंद स्थानों में रखे जाएंगे। जीवाणु रहित क्षेत्रों में उपयोग के लिए औजार और पुर्जे, इनके उत्पादन क्षेत्रों के अंदर ले जाए जाने से पूर्व विसंक्रमणित किए जाएंगे।

4.4 पशुओं को रखने के क्षेत्र अन्य स्थानों से अलग-थलग होंगे। पशु गृहों के संबंध में अन्य अपेक्षाएं वहीं होंगी जो औषधि और प्रसाधन सामग्री नियम, 1945 के नियम 150ग (3) में विहित हैं और जो उत्पादन के प्रयोजनों के लिए अंगीकार की जाएंगी।

5. क्वालिटी नियंत्रण क्षेत्र

5.1 क्वालिटी नियंत्रण प्रयोगशालाएं उत्पादन क्षेत्र से अलग होंगी। भौतिकी, रसायन, जीव विज्ञान, सूक्ष्म जैविक या रेडियो आइसोटोप विश्लेषणों के लिए पृथक् क्षेत्र उपलब्ध कराए जाएंगे। विश्लेषणों के लिए नियोजित अति संवेदनशील और परिष्कृत उपकरणों के लिए पृथक् उपकरण कक्ष की पर्याप्त क्षेत्र के साथ व्यवस्था की जाएगी।

5.2 उनमें परिचालन क्रियाएं करने के लिए समुचित रूप से क्वालिटी नियंत्रण प्रयोगशालाओं को डिजाइन किया जाएगा। मिश्रण होने और प्रतिसंदूषण से बचने के लिए पर्याप्त स्थान की व्यवस्था की जाएगी। परीक्षण नमूनों, प्रतिधारित नमूनों, मानकों अभिकर्मक और अभिलेखों के लिए पर्याप्त और उपयुक्त भंडारण स्थान की व्यवस्था की जाएगी।

5.3 प्रयोगशाला की डिजाइन में निर्माण सामग्री और रोशनदानों की उपयुक्तता को ध्यान में रखा जाएगा। जैविक, सूक्ष्म जैविक और रेडियो आइसोटोप परीक्षण क्षेत्रों के लिए पृथक् एअर हैंडलिंग यूनिट और अन्य अपेक्षाओं की व्यवस्था की जाएगी। प्रयोगशाला में सफाई और परीक्षण प्रयोजनों के लिए उपयुक्त क्वालिटी के जल के नियमित प्रदाय की व्यवस्था की जाएगी।

6. कार्मिक

6.1 विनिर्माण ऐसे सक्षम तकनीकी कर्मचारिवृंद के सक्रिय निदेश और व्यक्तिगत पर्यवेक्षण के अधीन किया जाएगा जिनके पास डोजेस फार्म और/या सक्रिय औषधि उत्पादों के विषय में व्यावहारिक अनुभव हो।

6.2 क्वालिटी नियंत्रण प्रयोगशाला का प्रमुख विनिर्माणकारी यूनिट से स्वतंत्र होगा। परीक्षण ऐसे तकनीकी कर्मचारिवृंद के सक्रिय निदेश और निजी पर्यवेक्षण के अधीन किया जाएगा जो अनुज्ञप्तिधारी के पूर्णकालिक कर्मचारी होंगे।

6.3 क्वालिटी आश्वासन और क्वालिटी नियंत्रण संकियाओं के लिए कार्मिक उपयुक्त रूप से अर्हित और अनुभवशील होंगे।

- 6.4 तकनीकी और क्वालिटी नियंत्रण कार्मिकों के लिखित कर्तव्य अधिकथित किए जाएंगे और उनका कड़ाई से पालन किया जाएगा।
- 6.5 प्रत्येक तकनीकी व्यक्ति उसे सौंपे गए दायित्वों को पूरा करने के लिए उपयुक्त रूप से प्रशिक्षित होगा। उनको सेवा के दौरान नियमित रूप से प्रशिक्षण लेना होगा।
- 6.6 नियोजित कार्मिकों की संख्या पर्याप्त होगी और कार्य के भार के सही अनुपात में होगी।
- 6.7 अनुज्ञापिधारी लिखित अनुदेश के अनुसार यह अनुसूचित करेगा कि उत्पादन क्षेत्र में और क्वालिटी नियंत्रण प्रयोगशाला के भीतर सभी कार्मिक उन्हें सौंपे गए कर्तव्यों और दायित्वों के उपयुक्त प्रशिक्षण प्राप्त करेंगे।

7. कर्मचारों का स्वास्थ्य, वस्त्र और स्वच्छता

- 7.1 बेटा-लेकटम एंटीबायोटिक्स का रख-रखाव करने वाले कार्मिकों का नियोजन के पूर्व पेनिसिलिन की नाजुकता के लिए परीक्षण किया जाएगा और जो कार्मिक सेक्स हार्मोन्स, सायटोटॉक्सिक पदार्थ और अन्य प्रभावकारी औषधियों के रख-रखाव का कार्य कर रहे हों उनकी प्रतिकूल प्रभाव के बारे में सावधिक रूप से परीक्षा की जाएगी। इन कार्मिकों को उपयुक्त अंतरालों पर उक्त खंडों से चक्रानुक्रम से निकाला जाएगा।
- 7.2 नियोजन से पूर्व सभी व्यक्तियों की चिकित्सीय जाँच की जाएगी जिसके अंतर्गत नेत्र परीक्षा भी है और यह परीक्षा की जाएगी कि वे क्षयरोग, चर्म और अन्य संक्रामक तथा संसर्गज रोगों से मुक्त हैं। उसके पश्चात् उनकी वर्ष में कम-से-कम एक बार सावधिक रूप से चिकित्सीय जाँच की जानी चाहिए। इसके लिए अभिलेख रखा जाएगा। अनुज्ञापिधारी विभिन्न कार्य कलापों में लगे हुए कार्मिकों के स्वास्थ्य के स्तर का निर्धारण करने के लिए अर्हित चिकित्सक की सेवाएं उपलब्ध कराएंगे।
- 7.3 नियोजन से पूर्व और उसके दौरान सभी व्यक्तियों को निजी स्वास्थ्य विज्ञान की पद्धतियों के बारे में प्रशिक्षण दिया जाएगा। उन सभी व्यक्तियों द्वारा उच्च स्तर का निजी स्वास्थ्य जानकारी रखनी होगी जो विनिर्माण प्रक्रियाओं में लगे हुए हैं। इस आशय के अनुदेश कपड़े बदलने के कक्ष और अन्य महत्वपूर्ण स्थानों पर प्रदर्शित किए जाएंगे।
- 7.4 ऐसे किसी व्यक्ति को जिसमें किसी भी समय कोई ऐसी रुग्णता या खुला घाव प्रतीत होता हो जो उत्पादों की क्वालिटी को प्रतिकूल रूप से प्रभावित कर सकता है, आरंभिक सामग्री, पैकेजिंग सामग्री प्रक्रियाधीन सामग्री और औषधि उत्पादों का रख-रखाव करने के लिए अनुज्ञात नहीं किया जाएगा जब तक कि यह निर्णय न हो जाए कि उसकी हालत खतरायुक्त नहीं है।
- 7.5 सभी कर्मचारियों को यह अनुदेश दिया जाएगा कि वे अपने अव्यवहित पर्यवेक्षक को अपनी रुग्णता या असामान्य स्वास्थ्य की स्थिति के बारे में रिपोर्ट करें जिससे कि समुचित कार्यवाही की जा सके।
- 7.6 कार्मिकों के असुरक्षित हाथों और कच्ची सामग्री, मध्यवर्ती या तैयार अनपैकड उत्पादों के बीच सीधा सम्पर्क न होने दिया जाए।
- 7.7 सभी कार्मिक अपने कार्यों के अनुरूप स्वच्छ शरीर आवरण (एकल सूट) पहनेंगे। विनिर्माणकारी क्षेत्र में प्रवेश से पूर्व महिलाओं और पुरुषों के लिए निजी स्वच्छता हेतु पर्याप्त सुविधाओं के साथ पृथक् कपड़े बदलने के लिए कक्ष होंगे जिनमें चालू जल के साथ बाश बेशिन, प्रयुज्य जली, हाथ धोने के कपड़े, माबुन, विसंक्रमण के पदार्थ आदि होंगे। कपड़े बदलने के कक्षों में कार्मिकों के निजी सामान को रखने के लिए केबिन होने चाहिए।
- 7.8 ऐसे उत्पादन, प्रयोगशाला, भंडारण और अन्य क्षेत्रों में जिनमें किमी उत्पादन की क्वालिटी पर प्रतिकूल प्रभाव पड़ सकता है, धूम्रपान, खान-पान, जलपान, चबाने या तंबाकू, खाद्य, पेय और निजी औषधियों की अनुमति नहीं दी जाएगी।

8. विनिर्माण संकियाएं और नियंत्रण

- 8.1 सभी विनिर्माण संकियाएं और नियंत्रण अनुज्ञापक प्राधिकारी द्वारा अनुमोदित सक्षम तकनीकी कर्मचारीवृंद के पर्यवेक्षणाधीन के अधीन किए जाएंगे। कच्ची सामग्री के चयन, भार और मापने से संबंधित प्रक्रिया में प्रत्येक नाजुक कार्रवाई विभिन्न प्रक्रमों के दौरान अनुमोदित तकनीकी कर्मचारीवृंद के सीधे व्यक्तिगत पर्यवेक्षण के अधीन प्रशिक्षित कार्मिकों द्वारा की जाएंगी।
- विभिन्न विनिर्माण प्रक्रमों के दौरान विनिर्माण और भंडारण में प्रयुक्त सभी पात्रों और आधानों के सहज दृश्य भाग में लेबल लगाए जाएंगे जिनमें उत्पादों के नाम, बैच संख्या, बैच आकार और विनिर्माण प्रक्रम होंगे। प्रत्येक लेबल पर अनुमोदित तकनीकी कर्मचारीवृंद द्वारा आक्षर किए जाएंगे और उम्र पर तारीख भी डाली जाएगी।
- ऐसे उत्पादों का जो अजर्म दशा में निर्मित नहीं किए गए हैं, रोगाणु जैसे मालमोनेला, एसचेरीचीया कोली, पायोसाइनिया आदि से मुक्त होना अपेक्षित है।

8.2 मिश्रण और प्रतिसंदूषण के प्रति पूर्वावधानियां

- 8.2.1 अनुज्ञापिधारी उचित एअर हैंडलिंग प्रणाली, दाब भेददर्शक, पृथक्करण, स्तर लेबलिंग और स्वच्छता द्वारा औषधि सामग्री और औषधि उत्पाद के पर्यावरणीय धूल से मिश्रण और प्रतिसंदूषण को रोकेगा। उसके लिए उचित अभिलेख और मानक परिचालन प्रक्रियाएं रखी जाएंगी।

8.2.2 अनुज्ञापितधारी बेटा—लैक्टम एंटीबायोटिक्स, सैक्स हार्मोन्स और साईटोटॉक्सिक पदार्थों जैसी संवेदनशील औषधियों के उक्त भवन के अंदर पृथक् क्षेत्र या एकांत उत्पादन क्षेत्रों में जिनमें स्वतंत्र एअर हैंडलिंग यूनिट और उचित दाब भेददर्शक होगा, प्रसंस्करण को सुनिश्चित करेगा। इन क्षेत्रों के प्रभावी पृथक्करण को उनके अनुपालन और सेवाओं के पर्याप्त अभिलेख के साथ प्रदर्शित किया जाएगा।

8.2.3 उत्पादन प्रक्रमों के दौरान मिश्रण को रोकने के लिए प्रक्रियाधीन सामग्री पर उनके स्तर को प्रदर्शित करने के लिए सहज दृश्य रूप में लेबल लगाए जाएंगे। उत्पादन के लिए प्रयुक्त सभी उपस्करों पर उनकी चालू स्थिति के बारे में लेबल लगाया जाएगा।

8.2.4 पैकेजिंग लाइन स्वतंत्र और पर्याप्त रूप से पृथक् की गई होगी। यह सुनिश्चित किया जाएगा कि पूर्व प्रक्रियाओं में अधूरी छोड़ी गई सभी पैकेजिंग प्रक्रियाएं, जिनके अन्तर्गत लेबल, कार्टन और आवरण भी हैं, समय समाप्त होने से पूर्व पूरी की जाएंगी।

8.2.5 पैकेजिंग प्रक्रियाएं आरंभ करने से पूर्व यह सुनिश्चित करने के लिए कार्रवाई की जाएगी कि कार्य करने का क्षेत्र, पैकेजिंग लाइनें, प्रिंटिंग मशीनें और अन्य उपस्कर स्वच्छ हैं तथा हर प्रकार के उत्पाद सामग्री और संदूषणों से मुक्त हैं। लाइन क्लीअरेंस समुचित जांच सूची के अनुसार की जाएगी और लेखबद्ध की जाएगी।

8.2.6 पृथक् रूप से या पैकेजिंग के दौरान किए गए किसी मुद्रण (उदाहरणार्थ बैच संख्या या पर्यवसान की तारीखें) के सही ब्यौरों की जांच की जाएगी और लेखबद्ध किया जाएगा। ऐसे मानवीय मुद्रण पर ध्यान दिया जाएगा जिसकी नियमित अन्तरालों पर पुनः जांच की जाएगी। सभी मुद्रण और अधिमुद्रण को लिखित में प्राधिकृत किया जाएगा।

8.2.7 विनिर्माण पर्यावरण को तापमान, आर्द्रता और स्वच्छता की अपेक्षित डिग्री पर रखा जाएगा।

8.2.8 प्राधिकृत व्यक्ति यह सुनिश्चित करेंगे कि पैकेजिंग सहित किसी विनिर्माण प्रक्रिया को आरंभ करने से पूर्व विनिर्दिष्ट बर्दी बदल ली गई है।

8.2.9 ऐसा पृथक् अनुलग्नक क्षेत्र होगा जो वापस ली गई या अस्वीकृत सामग्री के लिए और ऐसी सामग्री के लिए है जिसको पुनः प्रसंस्कृत या प्रत्युद्भूत किया जाना है।

9. विनिर्माण परिसरों में स्वच्छता

9.1 विशिष्ट औषधीय उत्पादों के उत्पादन के लिए समर्पित और स्वअन्तर्विष्ट सुविधाएं उपलब्ध कराई जाएंगी।

9.2 विनिर्माण परिसरों को क्रमबद्ध रूप से स्वच्छ और अनुरक्षित रखा जाएगा जिससे वे संचित अपशिष्ट, धूल, मलबा और अन्य ऐसे ही पदार्थों से मुक्त रह सके। एक विधिमान्य प्रोटोकाल रखा जाएगा।

9.3 विनिर्माण क्षेत्र का उपयोग ऐसी सामग्री के सिवाय जिसका प्रसंस्करण किया जाना है अन्य सामग्री के भण्डारण के लिए नहीं किया जाएगा। इसका उपयोग आम रास्ते के रूप में नहीं किया जाएगा।

9.4 एक नैमित्तिक स्वच्छता कार्यक्रम तैयार किया जाएगा और उसका पालन किया जाएगा जिसे उचित रूप से लेखबद्ध किया जाएगा तथा जिसके अन्तर्गत,—

(क) साफ किए जाने के लिए विनिर्दिष्ट क्षेत्र और स्वच्छता अन्तराल;

(ख) पालन किए जाने के लिए स्वच्छता प्रक्रिया जिसके अन्तर्गत स्वच्छता के लिए उपयोग में लाए जाने वाले उपस्कर और सामग्री भी है, और

(ग) स्वच्छता संक्रिया के लिए समनुदेशित और उत्तरदायी कार्मिक।

9.5 कार्यकरण और प्रक्रियाधीन भण्डारण स्थान इतनी पर्याप्त मात्रा में होंगी कि उपस्कर और सामग्री को क्रमबद्ध रूप से और तर्कसंगत स्थिति में रखा जा सके जिससे विभिन्न औषधीय उत्पादों या उसके संघटकों के बीच अस्तव्यस्तता के खतरे को कम किया जा सके और प्रतिसंदूषण को रोका जा सके तथा विनिर्माण या नियंत्रण के किसी कार्य के लोप या उसके गलत उपयोजन के खतरे को कम किया जा सके।

9.5 निर्माण क्षेत्र में प्रकाश की ठीक व्यवस्था होगी विशेषतः वहां जहां बिजुअल आन-लाइन नियंत्रण लागू किए जाते हैं।

9.7 स्वच्छता की बाबत निरीक्षण के लिए उसके अनुपालन के अभिलेख रखे जाएंगे।

10. कच्ची सामग्री

10.1 अनुज्ञापितधारी औषधियों के विनिर्माण के किसी भी प्रक्रम पर प्रयुक्त होने वाली सभी कच्ची सामग्री का एक सूची पत्र रखेगा और अनुसूची प के अनुसार अभिलेख रखेगा।

10.2 सभी आवश्यक सामग्री और तैयार उत्पाद को प्राप्ति या प्रसंस्करण के तत्काल पश्चात् संगरोधन किया जाएगा। सभी सामग्री और उत्पादों को समुचित दशाओं में और क्रमबद्ध तरीके से भण्डारित किया जाएगा जिससे 'जो पहले आया है वह पहले जाएगा' के सिद्धांत पर बैच के पृथक्करण और स्टॉक चक्रानुक्रम को रखा जा सके। सभी आवश्यक सामग्रियों को यह सुनिश्चित करने के लिए जांच की जाएगी कि प्रेषण दिए गए

आदेश के अनुरूप है।

10.3 आरंभिक सामग्री विधिमाम्य क्रय वाउचरों के अधीन प्राधिकृत स्रोत से ही क्रय की जाएगी। जहां भी संभव हो कच्ची सामग्री सीधे उत्पादकों या प्रदाताओं से क्रय की जानी चाहिए।

10.4 इस निमित्त अनुज्ञतिधारी द्वारा नियुक्त प्राधिकृत कर्मचारिवृन्द जिसके अन्तर्गत क्वालिटी नियंत्रण विभाग से कार्मिक भी होंगे, प्राप्ति पर प्रत्येक प्रेषण की जांच करेंगे और पैकेज और सील की समग्रता के लिए प्रत्येक आधान की जांच करेंगे। क्षतिग्रस्त और कम वजन के आधानों की पहचान की जाएगी और उनको अभिलिखित किया जाएगा तथा पृथक् किया जाएगा।

10.5 यदि विभिन्न बैचों की सामग्री का एक ही परिदान किया जाता है तो प्रत्येक बैच को नमूना लेने, परीक्षण और निर्मुक्त करने के लिए एक पृथक् बैच के रूप में माना जाएगा।

10.6 भण्डारण क्षेत्र में कच्ची सामग्री पर समुचित रूप से लेबल लगाए जाएंगे। उन लेबलों पर निम्नलिखित जानकारी स्पष्टतः अंकित की जाएगी :

- (क) उत्पाद का अभिहित नाम और आंतरिक कोड का उल्लेख, जहां लागू हो और विश्लेषण के निर्देश की संख्या;
- (ख) विनिर्माता का नाम, पता और बैच संख्या;
- (ग) अन्तर्वस्तुओं का स्तर (उदाहरण के लिए करतीन, परीक्षणाधीन, निर्मुक्त, अनुमोदित, अस्वीकृत);
- (घ) विनिर्माण की तारीख, अवसान की तारीख और पुनःपरीक्षण की तारीख।

10.7 "परीक्षणाधीन", "अनुमोदित" और "अस्वीकृत" सामग्री के लिए पर्याप्त पृथक्, विभाजित क्षेत्र होंगे जो भण्डारित सामग्री और उत्पादों को नियंत्रित तापमान और आर्द्रता के अधीन सुखाने, सफाई और क्रमबद्ध रूप से रखने की व्यवस्था और उपस्कर से युक्त होंगे।

10.8 उन आधानों की जिनसे नमूना लिए गए हैं, पहचान की जाएगी।

10.9 केवल उसी सामग्री का उपयोग किया जाएगा जो क्वालिटी नियंत्रण विभाग द्वारा निर्मुक्त की गई है और जो उनके स्वजीवन के भीतर है। विनिर्माता द्वारा परीक्षण किए जाने के स्थान पर वैधकृत प्रदाता के विश्लेषणों का प्रमाण-पत्र स्वीकार किया जा सकेगा परन्तु वह तब जब विनिर्माता प्रदाता के विश्लेषणों की विश्वसनीयता को प्रदाता के परीक्षण के परिणामों के समुचित विधिमाम्यकरण के माध्यम से सिद्ध करता हो।

10.10 यह सुनिश्चित किया जाएगा कि कच्ची सामग्री के सभी आधान ऊँचे प्लेटफार्म या स्टील की रैक में रखी जाती हैं।

11. उपस्कर—

11.1 उपस्करों को इस प्रकार अवस्थित, डिजाइन, संनिर्मित, अनुकूलित और अनुरक्षित किया जाएगा जिससे वे की जाने वाली संक्रियाओं के लिए उपयुक्त हो। उपस्कर के और डिजाइन का उद्देश्य गलतियों के खतरे को कम करने और प्रतिसंदूषण, गर्द या धूल के इकट्ठा होने और साधारणतः उत्पादों की गुणवत्ता पर प्रतिकूल प्रभाव को दूर करने के लिए प्रभावकारी स्वच्छता और अनुरक्षण को अनुज्ञात करने का होगा।

11.2 समुचित रेंज, यथाव्यवस्था और प्रमिता की तुला और अन्य मापक उपस्कर कच्ची सामग्री के भण्डारों, उत्पादन और प्रक्रियाधीन नियंत्रण संक्रियाओं में उपलब्ध होंगी और इनका व्यासमापन किया जाएगा तथा मानक परिचालन प्रक्रिया के अनुसार कार्यक्रम के आधार पर जांच की जाएगी तथा अभिलेख रखे जाएंगे।

11.3 उत्पादन उपस्कर के वही पुर्जे जो उत्पाद के साथ संपर्क में आते हैं उस सीमा तक प्रतिघातक, संयोजी या अधिशोषी नहीं होंगे जो उत्पाद की क्वालिटी को प्रभावित करती हों। सभी संपर्क पुर्जे स्टेनलेस स्टील (316 ग्रेड) के बने होंगे।

11.4 जहां भी संभव हो, दुर्घटनावश संदूषण को रोकने के लिए अविपालु/खाद्य ग्रेड स्नेहकों का उपयोग किया जाएगा और उपस्कर का इस रूप में अनुरक्षण किया जाएगा कि स्नेहकों से उत्पादन किए जाने वाले उत्पाद संदूषित न हों।

11.5 खराब उपस्करों को उत्पादन और क्वालिटी नियंत्रण क्षेत्रों से हटा दिया जाएगा या समुचित रूप से उन पर लेबल लगा दिया जाएगा।

12 **प्रलेखकरण और अभिलेख**—प्रलेखीकरण क्वालिटी आश्वासन प्रणाली का एक अनिवार्य अंग है और इस प्रकार वह अच्छी विनिर्माणकारी पद्धतियों (जीएमपी) के सभी पहलुओं से संबंधित होगा। इसका उद्देश्य सभी सामग्री के लिए विनिर्देश, विनिर्माण और नियंत्रण का तरीका परिभाषित करने और यह सुनिश्चित करने का है कि विनिर्माण से सम्बद्ध सभी कार्मिक इस बारे में विनिश्चित करने के लिए आवश्यक जानकारी रखते हों कि किसी औषधि के बैच को विक्रय के लिए नियुक्त किया जाए अथवा नहीं और संपरीक्षा ट्रेल उपलब्ध कराया जाए अथवा नहीं जो किसी संदेहास्पद खराब बैच की पृष्ठभूमि के बारे में अन्वेषण को अनुज्ञात करेगी।

12.1 जहां भी लागू हों, डिजाइन, तैयार, पुनर्विलोकन और नियंत्रित किए गए दस्तावेज इन नियमों के अनुरूप होंगे।

12.2 दस्तावेजों का समुचित और प्राधिकृत व्यक्तियों द्वारा अनुमोदन किया जाएगा तथा उन पर हस्ताक्षर किए जाएंगे और तारीख डाली जाएगी।

12.3 दस्तावेजों में नाम, प्रकृति और प्रयोजन विनिर्दिष्ट किया जाएगा। ये ऐसे क्रमबद्ध रूप में अधिकाधिक किए जाएंगे कि जांच करने में आसानी हो। पुनः उत्पादित दस्तावेज स्पष्ट और पठनीय होंगे। दस्तावेजों का नियमित रूप से पुनर्विलोकन किया जाएगा और ये अद्यतन रखे जाएंगे। दस्तावेज में किसी प्रविष्टि में किए गए उपांतरण पर हस्ताक्षर किए जाएंगे और तारीख डाली जाएगी।

12.4 अभिलेखों को प्रत्येक संक्रिया के समय इस रूप में तैयार और पूरा किया जाएगा कि औषधीय उत्पादों के विनिर्माण से संबंधित सभी महत्वपूर्ण क्रियाकलापों का पता लगाया जा सके। अभिलेख और सहबद्ध मानक परिचालन प्रक्रियाएँ (एसपीआ) तैयार उत्पाद के अवसान की तारीख के पश्चात् कम से कम एक वर्ष तक प्रतिधारित की जाएंगी।

12.5 डाटा इलेक्ट्रॉनिक डाटा प्रोसेसिंग प्रणाली या अन्य विश्वसनीय साधनों द्वारा अभिलिखित किए जा सकेंगे किन्तु उपयोग में प्रणाली से संबंधित मास्टर फार्मूले और विस्तृत प्रक्रियाएँ हार्ड कापी में उपलब्ध रहेंगे तथा अभिलेखों की यथार्थता की जांच की जाएगी। जहाँ भी प्रलेखीकरण का कार्य इलेक्ट्रॉनिक डाटा प्रोसेसिंग पद्धतियों से किया जाएगा वहाँ प्राधिकृत व्यक्ति कम्प्यूटर में डाटा की प्रविष्टि या उनका उपांतरण करेंगे। परिवर्तनों और लोपों का अभिलेख रखा जाएगा। अभिगम 'संकेत शब्दों' या अन्य साधनों द्वारा निर्बंधित किया जाएगा और नाजुक डाटा की प्रविष्टि के परिणाम की स्वतंत्र रूप से जांच की जाएगी। इलेक्ट्रॉनिक रूप से भण्डारित बैंक अभिलेखों की उपयुक्त बैंक अप द्वारा संरक्षा की जाएगी। प्रतिधारण की अवधि के दौरान सभी सुसंगत डाटा सदैव उपलब्ध रहेंगे।

13. लेबल और अन्य मुद्रित सामग्री—औषधियों और उनके उपयोग की पहचान के लिए लेबल आत्यंतिक रूप से आवश्यक है। मुद्रण चमकीले रंगों और पठनीय रीति में किया जाना चाहिए। लेबल पर उत्पाद के बारे में सभी विहित विवरण होगा।

13.1 सभी आधानों और उपस्करों पर समुचित लेबल लगे होंगे। उत्पाद के स्तर को (उदाहरण के लिए परीक्षाधीन अनुमोदित, पारित, अस्वीकृत) इंगित करने के लिए विभिन्न रंगों के लेपित लेबलों का उपयोग किया जाएगा।

13.2 मुद्रित और पैकेज की सामग्री, उत्पाद, इशतहारों के विभिन्न उत्पादों के साथ मिश्रित होने के अवसर को दूर करने के लिए उन्हें पृथक् रूप से भंडारित किया जाना चाहिए।

13.3 निर्मुक्ति से पूर्व आधानों, कार्टूनों और बक्सों के लिए सभी लेबलों और सभी परिपत्रों, सन्निविष्टों और इशतहारों के अनुज्ञप्तिधारी के क्वालिटी नियंत्रण विभाग द्वारा परीक्षा की जाएगी।

13.4 औषधि के दिए गए बैंक को पैक करने और उस पर लेबल लगाने से पूर्व अनुज्ञप्तिधारी द्वारा यह सुनिश्चित किया जाएगा कि नमूने ढेर में से लिए गए हैं और उनका क्वालिटी नियंत्रण कार्मिक द्वारा सम्यक् रूप से परीक्षण, अनुमोदन और निर्माण किया गया है।

13.5 सभी लेबल लगाने और पैक करने वाली सामग्री की प्राप्ति के अभिलेख प्रत्येक प्राप्त लदान के लिए रखे जाएंगे जिनमें प्राप्ति, नियंत्रण निर्देश संख्या और इस बारे में संकेत होगा कि क्या वह स्वीकार की गई है या अस्वीकार। अप्रयुक्त कोडों और क्षतिग्रस्त लेबलों और पैकेजिंग सामग्री को नष्ट कर दिया जाएगा और उसका अभिलेख रखा जाएगा।

13.6 निर्देश मानकों और निर्देश संवर्धन के लेबल या उनके साथ दस्तावेज में सांद्रता, विनिर्माण की तारीख, अवसान की तारीख, जहाँ उचित हो, उस तारीख का संकेत होगा जिसको आधान को पहली बार खोला गया था और, जहाँ उचित हो वहाँ भंडारण की दशाओं का भी उल्लेख होगा।

14. क्वालिटी आश्वासन—

सभी पहलुओं के संबंध में एक विस्तृत आधुनिक संकल्पना है जो व्यक्तिगत रूप से या सामूहिक रूप से उत्पाद की क्वालिटी को प्रभावित करती है। यह उन व्यवस्थों की समग्रता ही है जो यह सुनिश्चित करने के लिए की जाती है कि उत्पाद आशयित उपयोग के लिए अपेक्षित क्वालिटी का है।

14.1 औषधि उत्पादों के विनिर्माण के लिए उपयुक्त क्वालिटी आश्वासन की प्रणाली यह सुनिश्चित करेगी कि :

(क) औषधिक उत्पादों को इस रूप में डिजाइन और विकसित किया जाता है जो अच्छी विनिर्माणकारी पद्धतियों (जिन्हें इसमें इसके पश्चात् जीएमपी कहा गया है) और अन्य सहबद्ध कोडों जैसे अच्छी प्रयोगशाला की पद्धतियों के कोडों (जिन्हें इसमें इसके पश्चात् जीएलपी कहा गया है) और अच्छी क्लीनिकल पद्धतियाँ (जिसे इसमें इसके पश्चात् जीसीपी कहा गया है) की अपेक्षाओं को ध्यान में रखा जाता है;

(ख) सही आरंभिक और पैकेजिंग सामग्री के विनिर्माण, प्रदाय और उपयोग के लिए पर्याप्त व्यवस्थाएँ की गई हैं;

(ग) आरंभिक सामग्री, मध्यवर्ती उत्पादों और थोक उत्पादों पर पर्याप्त नियंत्रण और अन्य प्रक्रियाधीन नियंत्रण, व्यासमापन और वैधकरण किए जाते हैं;

(घ) तैयार उत्पाद को सही रूप में प्रमंस्कृत किया जाता है और स्थापित प्रक्रिया के अनुसार उनकी जांच की जाती है;

- (ड) औषधि उत्पादों को प्राधिकृत व्यक्तियों द्वारा यह प्रमाणित किए जाने से पूर्व विक्रय के लिए निर्मुक्त या प्रदाय नहीं किया जाता है कि प्रत्येक उत्पादन बैच का उत्पादन और नियंत्रण दावाकृत लेबल की अपेक्षा के अनुसार और औषधीय उत्पादों के उत्पादन, नियंत्रण और निर्मुक्ति से सुसंगत अन्य किसी उपबंध के अनुसार किया गया है।

15 **स्वनिरीक्षण और क्वालिटी संपरीक्षा**—किसी प्रणाली का या उसके किसी भाग का उसमें सुधार करने के विनिर्दिष्ट प्रयोजन के साथ निर्धारण के लिए क्वालिटी संपरीक्षा प्रक्रिया की संपूर्ति में स्वनिरीक्षण दल का गठन करना लाभदायक हो सकेगा।

15.1 उत्पादन और क्वालिटी नियंत्रक के सभी पहलुओं के संबंध में जी.एम.पी. की विनिर्माणकर्ता द्वारा अनुपालना का मूल्यांकन करने के लिए संपरीक्षा की संकल्पना का अनुसरण करना होगा। विनिर्माणकर्ता कंपनी में से या कंपनी से बाहर से ऐसे स्वतंत्र, अनुभवी, अर्हित व्यक्तियों से एक दल का गठन करेगा जो उसमें अंतरखलित प्रणाली विज्ञान और प्रक्रियाओं के कार्यान्वयन की वस्तुगत दृष्टि से संपरीक्षा कर सकेंगे। स्वनिरीक्षण के लिए प्रक्रियाएं प्रलेखीकृत की जाएंगी जिसमें स्वनिरीक्षण के परिणामों, मूल्यांकन और निरीक्षण को इंगित किया जाएगा और अनुवर्ती कार्यक्रम के साथ सुधार कार्यों की सिफारिश भी इंगित की जाएगी।

15.2 कार्यक्रम का डिजाइन इस तरह तैयार किया जाएगा जिससे जी.एम.पी. के कार्यान्वयन में कमियों का पता लगाया जा सके और आवश्यक सुधार कार्यों की सिफारिश की जा सके। स्वनिरीक्षण नैमित्तिक रूप से और विनिर्दिष्ट अवसरों पर जैसे उत्पाद वापस लेने या बार-बार अस्वीकृत या जब अनुज्ञापक प्राधिकारियों द्वारा निरीक्षण के लिए घोषणा की जाए, किया जाएगा। स्वनिरीक्षण के लिए जिम्मेदार दल में ऐसे कार्मिक होंगे जो जी.एम.पी. के कार्यान्वयन का वस्तुगत दृष्टि से मूल्यांकन कर सकें। सुधार कार्य के लिए सभी सिफारिशें कार्यान्वित की जाएंगी।

15.3 स्वनिरीक्षण के लिए लिखित अनुदेश तैयार किए जाएंगे बिनके अंतर्गत निम्नलिखित होगा :—

- (क) कार्मिक
- (ख) परिसर जिनके अंतर्गत कार्मिक सुविधाएं भी हैं;
- (ग) भवनों और उपस्कर का रख-रखाव;
- (घ) आरंभिक सामग्री और तैयार उत्पादों का भंडारण;
- (ङ) उपस्कर;
- (च) उत्पादन और प्रक्रियाधीन नियंत्रण;
- (छ) क्वालिटी नियंत्रण;
- (ज) प्रलेखीकरण;
- (झ) स्वच्छता और स्वास्थ्यकर परिस्थिति;
- (ञ) विधिमाम्यकरण और पुनः विधिमाम्यकरण कार्यक्रम;
- (ट) उपकरणों का व्यासमापन या मापन प्रणालियां;
- (ठ) वापसी की प्रक्रियाएं;
- (ड) शिकायत प्रबंधन;
- (ढ) लेबल नियंत्रण;
- (ण) पूर्व स्वनिरीक्षणों के परिणाम और किए गए कोई सुधार कार्य;

16. **क्वालिटी नियंत्रण प्रणाली :**

क्वालिटी नियंत्रण नमूने लेना, विनिर्देशन, परीक्षण, प्रलेखीकरण, निर्मुक्ति प्रक्रियाओं से संबंधित होगा जो यह सुनिश्चित करेगा कि आवश्यक और सुसंगत परीक्षण वास्तव में किए जाते हैं और सामग्री को उपयोग के लिए निर्मुक्त नहीं किया जाता है और उत्पादों को उस समय तक विक्रय या प्रदाय के लिए निर्मुक्त नहीं किया जाता जब तक कि क्वालिटी संतोषजनक न पाई जाए। यह प्रयोगशाला संक्रियाओं तक ही सीमित नहीं है बल्कि उत्पाद की क्वालिटी से संबंधित सभी विनिश्चयों में अंतर्खलित होगी। यह सुनिश्चित किया जाएगा के सभी क्वालिटी नियंत्रण व्यवस्थाएं प्रभावी और विश्वसनीय रूप से की जाती हैं। संपूर्ण विभाग के अन्य कर्तव्य भी होंगे जैसे सभी क्वालिटी नियंत्रण प्रक्रियाओं और पद्धतियों को स्थापित करना, उनका मूल्यांकन और विधिमाम्यकरण तथा कार्यान्वयन करना।

16.1 प्रत्येक विनिर्माणकारी स्थापन स्वयं की क्वालिटी नियंत्रण प्रयोगशाला स्थापित करेगा जिसमें अर्हित और अनुभवशील कर्मचारिवृंद काम करेंगे।

16.2 क्वालिटी नियंत्रण प्रयोगशाला के क्षेत्र को रासायनिक, उपकरणीय, सूक्ष्म जैवीय और जैवीय परीक्षणों के लिए उपयुक्त रूप से विभाजित किया जाएगा।

16.3 निर्देश नमूनों को रखने के लिए पर्याप्त क्षेत्र उपलब्ध कराया जाएगा जो अपेक्षित भंडारण दशाओं से युक्त होगा। क्वालिटी नियंत्रण विभाग निर्देश मानक पदार्थों का मूल्यांकन, अनुरक्षण और भंडारण करेगा।

16.4 कच्ची सामग्री, मध्यवर्ती, थोक, तैयार उत्पादों और पैकेजिंग सामग्री का नमूना लेने, निरीक्षण और परीक्षण करने के लिए और जहां आवश्यक हो, पर्यावरणीय दशाओं की मानीटरी करने के लिए मानक प्रचालन प्रक्रियाएं उपलब्ध कराई जाएंगी।

16.5 सभी सामग्री, उत्पादों, अभिकर्मकों और विलायकों के लिए जिनके अंतर्गत उनकी पहचान अंतरवस्तु, शुद्धता और क्वालिटी का परीक्षण भी है, प्राधिकृत और तारीख युक्त विनिर्देश होंगे।

16.6 उत्पाद का कोई बैच विक्रय या प्रदाय के लिए तब तक निकाला नहीं जाएगा जब तक प्राधिकृत व्यक्तियों द्वारा इसके बारे में यह अभिप्रमाणित नहीं कर दिया गया हो कि वह विहित मानकों के अनुरूप है और वह अभिकथित मानदंडों की अपेक्षाओं के अनुरूप है।

16.7 विनिर्मित उत्पादों के प्रत्येक बैच से निर्देश/प्रतिधारित नमूनों को उतनी मात्रा में रखा जाएगा जो सभी परीक्षण किए जाने के लिए अपेक्षित औषध की मात्रा से कम-से-कम दुगुनी हो मिश्रण सक्रिय सामग्री और विनिर्मित उत्पाद पर किए गए स्ट्रिलिटी और पाइरोजिन/बैक्टेरियल एंडोटोक्सीन परीक्षण के प्रतिधारित उत्पाद उसके अंतिम पैक में रखा जाएगा।

16.8 तैयार उत्पादों से संबंधित अभिलेखों के निर्धारण के अंतर्गत वे सभी सुसंगत पहलू होंगे जिनके अंतर्गत उत्पादन की दशाएं प्रक्रियाधीन परीक्षणों के परिणाम विनिर्माणकारी (पैकेजिंग सहित) प्रलेखीकरण, तैयार उत्पाद के लिए विनिर्देश का अनुपालन और तैयार पैक की जांच भी है। निर्धारण अभिलेखों पर उत्पाद के विक्रय या वितरण के लिए निर्मुक्त किए जाने से पूर्व उत्पादन के भार साधक व्यक्ति द्वारा हस्ताक्षर किए जाने चाहिए और क्वालिटी नियंत्रण प्रमुख द्वारा प्रति हस्ताक्षर किए जाएंगे।

16.9 क्वालिटी नियंत्रण कार्मिक को नमूने लेने और अन्वेषण करने के लिए, जो समुचित हो, उत्पादन क्षेत्र में पहुंच होगी।

16.10 क्वालिटी नियंत्रण विभाग उत्पादों के स्थायित्व के बारे में अध्ययन करेगा और भंडारण की विहित दशाओं पर उनके स्वजीवन को सुनिश्चित करने के लिए समनुदेशित करेगा।

16.11 क्वालिटी नियंत्रण का भार साधक सभी उत्पाद शिकायातों का अन्वेषण करेगा और उनके अभिलेख रखेगा।

16.12 सभी उपस्करों और परीक्षण प्रक्रियाओं को, उनके नैमेतिक परीक्षण के लिए स्वीकृत किए जाने से पूर्व वैधकृत किया जाएगा। उपस्करणों और प्रक्रियाओं का कालिक विधिमाम्यकरण किया जाएगा।

16.13 कच्ची सामग्री, मध्यवर्ती अंतिम उत्पादों और पैकेजिंग सामग्री के लिए प्रत्येक विनिर्देश का अनुमोदन और अनुरक्षण क्वालिटी नियंत्रण विभाग द्वारा किया जाएगा। विनिर्देश का कालिक पुनरीक्षण, जब भी परिवर्तन आवश्यक हो किया जाएगा।

16.14 अनुज्ञप्तिधारी की क्वालिटी नियंत्रण प्रयोगशाला में औषध कोश, तकनीकी उपस्कर निर्देश मानक, निर्देश पुस्तकों और अन्य निर्देश सामग्री उपलब्ध होगी।

17 विनिर्देश

17.1 कच्ची सामग्री और पैकेजिंग सामग्री के लिए :—

उनके अन्तर्गत निम्नलिखित होगा,—

- (क) अभिहित नाम और आंतरिक कोड निर्देश;
- (ख) किसी औषधकोश को मोनोग्राफ के प्रति निर्देश, यदि कोई हो;
- (ग) स्वीकृति सीमाओं के साथ गुणवाचक और मात्रात्मक अपेक्षाएं;
- (घ) सामग्री के विनिर्माता या प्रदाता और मूल विनिर्माता का नाम और पता;
- (ङ) मुद्रित सामग्री का नमूना;
- (च) नमूना लेने और परीक्षण करने के लिए निर्देश या प्रक्रियाओं के प्रतिनिर्देश;
- (छ) भंडारण दशाएं और विनिर्देश तथा;
- (ज) गुण: परीक्षण से पूर्व भंडारण की अधिकतम अवधि।

17.2 उत्पाद आधानों और संवरणों के लिए

17.2.1 उपयोग के लिए आशयित सभी आधान और संवरण औषधकोश या अन्य औषधकोश अपेक्षाओं के अनुरूप होंगे। जहां संकेत दिए गए हैं उपयुक्त विधिमाम्य परीक्षण पद्धतियों, नमूनों के आकांगों, विनिर्देशों, परीक्षण पद्धतियों, स्वच्छता प्रक्रियाओं और विसंक्रमण प्रक्रियाओं का यह सुनिश्चित करने के लिए कड़ाई से अनुसरण किया जाएगा कि ये उस सीमा तक जो औषधि की क्वालिटी या शुद्धता को तात्त्विक रूप से प्रभावित करती हो, प्रतिघातक, संयोजी, अधिशोषी, अवशोषा या विच्छालन नहीं हैं। कोई भी पुराना या प्रयुक्त आधान और संवरण उपयोग में नहीं लाया जायेगा।

17.2.2 जब कभी वस्तुओं का उपयोग किया जाता है वहां स्फाई का लिखित कार्यक्रम अधिकथित और अनुसरित किया जाएगा। जहां स्फाई -- पण्यात् वस्तुतः मुखाई नहीं जाती हैं वहां उन्हें यथास्थिति, डीआयानाइज्ड जल या आसुत जल से साफ किया जाना चाहिए।

17.3 प्रक्रियाधीन और थोक उत्पादों के लिए प्रक्रियाधीन सामग्री, मध्यवर्ती या थोक उत्पादों के लिए विनिर्देश उपलब्ध कराए जाएंगे। विनिर्देशों का विधिमाम्यकरण और अभिप्रमाणन किया जाना चाहिए।

17.4 तैयार उत्पादों के लिए समुचित विनिर्देशों के अन्तर्गत निम्नलिखित होगा—

- (क) उत्पाद का अभिहित नाम और कोड निर्देश;
- (ख) सूत्र या सूत्र के प्रति निर्देश और औपधकोश निर्देश;
- (ग) नमूना लेने और परीक्षण करने के लिए निर्देश या प्रक्रिया के प्रति निर्देश;
- (घ) डोजेज फॉर्म और पैकेज ब्योरों का वर्णन;
- (ङ) निर्मुक्ति के लिए स्वीकृति सीमाओं के भीतर गुणवाचक और मात्रात्मक अपेक्षाएं;
- (च) जहां लागू हों, भंडार की दशाओं और पूर्वावधानियां ओर;
- (छ) स्वजीवन;

टिप्पण : यह उचित है कि तैयार उत्पादों का प्रत्येक बैच आसानी से पता लगाने के लिए "बार कोड" है। अनुपिधारी इ, ए, एन इंडिया, जो वाणिज्य मंत्रालय के अधीन एक स्वशासी एकक है, के यहां रजिस्टर कराएगा जो, "बार कोड" आर्बिट्रिट करेगा।

18. मास्टर सूत्र अभिलेख :

प्रत्येक उत्पाद के लिए सभी विनिर्माणकारी प्रक्रियाओं के और विनिर्मित किए जाने के लिए बैच आकार के संबंध में मास्टर सूत्र अभिलेख होंगे। ये सूक्ष्म तकनीकी कर्मचारिवृन्द अर्थात् उत्पादन और क्वालिटी नियंत्रण के प्रमुख द्वारा तैयार और पृष्ठांकित किए जाएंगे। मास्टर सूत्र के अंतर्गत निम्नलिखित होगा :—

- (क) उत्पाद विनिर्देशों के संबंध में उत्पाद निर्देश कोड के साथ उत्पाद का नाम;
- (ख) उत्पाद का वंश नाम के साथ पेटेंट या मांपत्तिक नाम, उत्पाद का डोजेज फॉर्म, प्रबलता, संरचना और उसके बैच आकार का वर्णन;
- (ग) प्रयुक्त किए जाने वाली सभी आरंभिक सामग्रियों का नाम, मात्रा, बैच संख्या और निर्देश संख्या। ऐसे किसी पदार्थ का वर्णन किया जाएगा जो प्रक्रिया के दौरान "गायब" हो सकता है।
- (घ) स्वीकार्य सीमाओं के साथ प्रत्याशित अंतिम प्राप्ति और सुसंगत मध्यवर्ती प्राप्तियों का कथन जहां लागू हो;
- (ङ) प्रसंस्करण अवस्थिति और प्रयुक्त किए जाने वाले मुख्य उपस्कर का कथन;
- (च) सफाई, समेकन, व्याममपन, विसंक्रमण सहित नाजुक उपस्कर तैयार करने के लिए प्रयोग किए जाने वाली पद्धतियां या पद्धतियों का निर्देश;
- (छ) विस्तृत क्रमवार प्रक्रिया अनुदेश और प्रत्येक कार्य के लिए लिया गया समय;
- (ज) प्रक्रियाधीन नियंत्रणों के लिए इनकी सीमाओं सहित अनुदेश,
- (झ) उत्पाद के भंडारण की दशाओं के लिए अपेक्षाएं जिनके अंतर्गत, जहां लागू हों, आधान, लेबल लगान और विशेष भंडारण दशाएं भी हैं;
- (ण) पालन किए जाने के लिए कोई विशेष पूर्वावधानियां;
- (ट) पैकिंग ब्यौरो और नमूने के लेबल।

19. पैकेजिंग और बैच प्रसंस्करण अभिलेख :

प्रत्येक उत्पाद पैक के आकार और प्रकार के लिए प्राधिकृत पैकेजिंग अनुदेश होंगे। इनके अंतर्गत निम्नलिखित या निम्नलिखित के प्रति निर्देश होंगे :—

- (क) उत्पाद का नाम;
- (ख) डोजेज फॉर्म की प्रबलता और उसकी संरचना का वर्णन;
- (ग) संख्या या डोजेज के रूप में अभिव्यक्त पैक का आकार अंतिम आधान में उत्पाद का वजन या उस की मात्रा;
- (घ) मानक बैच आकार के लिए अपेक्षित सभी पैकेजिंग सामग्री की पूरी सूची जिसके अन्तर्गत मात्रा, आकार और प्रकार भी हैं तथा उसके साथ प्रत्येक पैकेजिंग सामग्री के विनिर्देशों के संबंध में कोड या निर्देश संख्या।
- (ङ) सुसंगत मुद्रित पैकेजिंग सामग्री और नमूनों का पुनर्उत्पाद जिसमें यह संकेत होगा कि बैच संख्या और उसके अवसान की तारीख कहां उपयोजित की गई है।
- (च) पालन किए जाने के लिए विशेष पूर्वावधानियां जिनके अन्तर्गत संक्रिया आरम्भ करने से पूर्व लाइन निकासी को सुनिश्चित करने के उद्देश्य से क्षेत्र और उपस्कर की मावधानीपूर्वक परीक्षा भी है।
- (छ) पैकेजिंग संक्रिया का ब्यौरा जिसके अन्तर्गत कोई महत्वपूर्ण सहायक संक्रियाएं और उपयोग में लाए जाने वाला उपस्कर भी है।

(ज) सेम्पलों और स्वीकारता के लिए विनिर्देशों सहित प्रक्रियाधीन नियंत्रण का ब्यौरा ।

(झ) पैकिंग और लेबल लगाने की संक्रिया के पूरे होने पर लेबल लगाने और जारी की गई पैकेजिंग यूनिटों की संख्या पैक की गई और लेबल लगाई यूनिटों की संख्या तथा अधिक बापसी या नष्ट की गई यूनिटों की संख्या के बीच तालमेल बिठाया जाएगा। संख्याओं में किसी महत्वपूर्ण और असामान्य भिन्नता का अंतिम बैच को निर्मुक्त करने से पूर्व सावधानीपूर्वक अन्वेषण किया जाएगा।

19.1 प्रत्येक उत्पाद के लिए बैच प्रक्रिया अभिलेख होगा। यह चालू अनुमोदित मास्टर सूत्र के सुसंगत भागों पर आधारित होगा। मास्टर सूत्र में सम्मिलित ऐसे अभिलेखों के तैयार किए जाने की पद्धति अनुलिपिकरण की भूल से बचने के लिए डिजाइन की जाएगी।

19.2 कोई भी प्रक्रिया आरम्भ करने से पूर्व जांच की जाएगी और यह अभिलिखित किया जाएगा कि उपस्कर और कार्य स्टेशन में से पूर्व उत्पादों, दस्तावेजों और ऐसी सामग्रियों को हटा लिया गया है जिनकी नियोजित प्रक्रियाओं के लिए आवश्यकता नहीं है और वह उपस्कर साफ और उपयोग के लिए उपयुक्त है।

19.3 प्रक्रिया के दौरान निम्नलिखित जानकारी प्रत्येक कार्य किए जाने के समय अभिलिखित की जाएगी और अभिलेख पर तारीख डाली जाएगी तथा प्रसंस्करण संक्रियाओं के लिए उत्तरदायी व्यक्ति द्वारा हस्ताक्षर किए जाएंगे, जिसमें निम्नलिखित होगा :—

(क) उत्पाद का नाम;

(ख) विनिर्मित किए जाने वाले बैच की संख्या;

(ग) उत्पादन आरम्भ करने, महत्वपूर्ण मध्यवर्ती प्रक्रमों और उसके पूरा होने की तारीखें और समय;

(घ) उत्पादन के प्रत्येक प्रक्रम के लिए उत्तरदायी व्यक्ति का नाम और पदाभिधान;

(ङ) उत्पादन के विभिन्न महत्वपूर्ण कार्यों के प्रचालक के आद्यक्षर और जहां उचित हो, उस व्यक्ति के आद्यक्षर जिसने इन संक्रियाओं में से प्रत्येक की जांच की है;

(च) वास्तव में तौली गई प्रत्येक आरम्भिक सामग्री की बैच संख्या और/या विशेषात्मक नियंत्रण की संख्या तथा उसकी मात्रा;

(छ) कोई सुसंगत प्रसंस्करण संक्रिया या घटना और प्रयुक्त मुख्य उपस्कर;

(ज) प्रक्रियाधीन नियंत्रणों के अभिलेख और उन नियंत्रणों को करने वाले व्यक्तियों के आद्यक्षर और अभिप्राप्त परिणाम;

(झ) विनिर्माण (प्राप्ति) के विभिन्न और नाजुक प्रक्रमों के पश्चात् अभिप्राप्त उत्पाद की मात्रा;

(ञ) प्रत्याशित प्राप्ति सीमाओं से महत्वपूर्ण विचलन के लिए टिप्पण या स्पष्टीकरण दिए जाएंगे;

(ट) मास्टर सूत्र से किसी विचलन के लिए ब्यौरों सहित विशेष समस्याओं पर हस्ताक्षरित प्राधिकारी के साथ टिप्पण;

(ठ) प्रत्युद्धत या प्रसंस्करण प्रक्रमों के संदर्भ में किसी प्रत्युद्धत या प्रसंस्कृत सामग्री में अभिवृद्धि;

20 बैच पैकेजिंग अभिलेख —

20.1 प्रत्येक बैच या प्रसंस्कृत बैच के किसी भाग के लिए एक बैच पैकेजिंग अभिलेख रखा जाएगा। यह पैकेजिंग अनुदेशों के सुसंगत भागों पर आधारित होगा और ऐसे अभिलेखों को तैयार करने की पद्धति अनुलिपिकीय भूलों से बचने के लिए तैयार की जाएगी।

20.2 कोई भी पैकेजिंग संक्रिया प्रारम्भ करने से पूर्व जांच की जाएगी और यह लेखबद्ध किया जाएगा कि उपस्कर और कार्य स्टेशनों में ऐसे पूर्वोत्पाद, दस्तावेज या सामग्री नहीं है जिसकी नियोजित पैकिंग संक्रियाओं के लिए आवश्यकता न हो और उपस्कर साफ और उपयोग के लिए उपयुक्त है।

21 मानक प्रचालन प्रक्रिया (एस ओ पी) और उमसे संबंधित अभिलेख—

21 सामग्री की प्राप्ति—

21.1 कच्ची, प्राथमिक और मुद्रित पैकेजिंग सामग्री के प्रत्येक परिदान की प्राप्ति के लिए लिखित मानक प्रचालन प्रक्रियाएं और अभिलेख होंगे।

21.1.2 प्राप्तिओं के अभिलेखों में निम्नलिखित सम्मिलित होगा :—

(क) परिदान टिप्पण पर सामग्री का नाम और आधानों की संख्या;

(ख) प्राप्ति की तारीख;

(ग) विनिर्माता और/या प्रदाता का नाम;

(घ) विनिर्माता के बैच या निर्देश की संख्या;

(ङ) आधानों की कुल मात्रा और संख्या, प्राप्त प्रत्येक आधान में मात्रा;

(च) प्राप्ति के पश्चात् गमनुदेशित नियंत्रण निर्देश संख्या;

(छ) कोई अन्य सुसंगत टिप्पणी या जानकारी।

21.1.3 आरम्भिक सामग्रियों, पैकेजिंग सामग्रियों और अन्य सामग्रियों के, जैसा भी उचित हो, आंतरिक लेबलिंग, संघरोधन और भंडारण के लिए लिखित में मानक प्रचालन प्रक्रियाएं होंगी।

21.1.4 प्रत्येक उपकरण और उपस्कर के लिए मानक प्रचालन प्रक्रियाएं उपलब्ध होंगी और उपस्कर के नजदीक ही रखी जाएंगी।

21.2 नमूना लेना—

21.2.1 नमूना लेने के लिए लिखित में मानक प्रचालन प्रक्रियाएं होंगी जिनके अंतर्गत नमूना लेने के लिए प्राधिकृत व्यक्ति भी है।

21.2.2 नमूना लेने के लिए अनुदेशों के अंतर्गत निम्नलिखित होगा :—

(क) नमूना लेने की पद्धति और नमूने लेने की योजना;

(ख) उपयोग में लाए जाने वाला उपस्कर;

(ग) सामग्री संदूषण और उसकी क्षालिटी में किसी गिरावट को दूर करने के लिए पालन किए जाने वाली पूर्वावधानियां;

(घ) लिए जाने वाले नमूनों की मात्रा;

(ङ) नमूनों के किसी अपेक्षित उपखंड या पूर्लिंग के लिए अनुदेश;

(च) उपयोग में लाए जाने वाले नमूने आधार की किम्म;

(छ) अनुसरण की जाने वाली, विशेषतः विसंक्रमित और परिसंकटमय सामग्री का नमूना लेने के संबंध में विशेष पूर्वावधानियां।

21.3 बैच संख्या डालना—

21.3.1 ऐसी मानक प्रचालन प्रक्रियाएं होंगी जिनमें बैच (लाट) संख्या का व्यौरा विहित होगा जो यह सुनिश्चित करने के अनुदेश से तय की जाएगी कि मध्यवर्ती, थोक या तैयार उत्पाद का प्रत्येक बैच विनिर्दिष्ट बैच संख्या द्वारा अंकित किया गया है।

21.3.2 किसी प्रसंस्करण प्रक्रम को और संबंधित पैकेजिंग प्रक्रम को उपयोजित की जाने वाली बैच संख्या डालने की मानक प्रचालन प्रक्रियाएं एक दूसरे से संबंधित होंगी।

21.3.3 बैच संख्या का आबंटन तत्काल लागूकर्म लेखबद्ध किया जाएगा। अभिलेख के अंतर्गत आबंटन की तारीख, उत्पाद की पहचान और बैच का आकार होगा।

21.4 परीक्षण—

21.4.1 विनिर्माण के विभिन्न प्रक्रमों पर सामग्री और उत्पादों के परीक्षण के लिए लिखित प्रक्रियाएं होंगी जिनमें उपयोग किए जाने वाली पद्धति और उपस्कर का वर्णन होगा। किए गए परीक्षण लेखबद्ध किए जाएंगे।

21.5 विश्लेषण के अभिलेख—

21.5.1 अभिलेखों में निम्नलिखित डाटा सम्मिलित होगा :

(क) सामग्री या उत्पाद का नाम और डोजेज फार्म;

(ख) बैच संख्या और जहां उपयुक्त हों, विनिर्माता और/या प्रदाता;

(ग) सुसंगत विनिर्देशों और परीक्षण की प्रक्रियाओं के निदेश;

(घ) परीक्षण परिणाम, जिनके अंतर्गत किसी विनिर्देश (सीमाओं) के बारे में प्रेक्षण तथा संगणनाएं और निर्देश भी हैं,

(ङ) परीक्षण की तारीखें;

(च) उन व्यक्तियों के आद्यक्षर जिन्होंने परीक्षण किए हैं;

(छ) उन व्यक्तियों के आद्यक्षर जिन्होंने परीक्षण और विस्तृत संगणनाओं को सत्यापित किया है;

(ज) निर्मुक्ति या अस्वीकृति का कथन; और

(झ) पदाभिहित उत्तरदायी व्यक्ति के हस्ताक्षर और तारीख।

21.5.2 निम्नलिखित के लिए लिखित में मानक प्रचालन प्रक्रियाएं और किए गए कार्यों के सहबद्ध अभिलेख होंगे :—

(क) उपस्कर संयोजन और विधिमान्यकरण;

(ख) विश्लेषणात्मक यंत्र और ब्यासमापन;

(ग) अनुरक्षण, सफाई और स्वच्छता;

(घ) कार्मिक विषय जिनके अंतर्गत अर्हता, प्रशिक्षण, वस्त्र, स्वास्थ्य है;

(ङ) पर्यावरणीय मानीटरी;

(च) नाशकजीव नियंत्रण;

(छ) शिकायतें;

(ज) की गई वापसी;

(झ) प्राप्त वापसी;

22. निर्देश नमूने—

22.1 विसंक्रमणता और पाएरोजेन/जीवाणु अन्तर्जीव विष परीक्षण के मिश्रण सभी परीक्षण करने के लिए पर्याप्त मात्रा में प्रत्येक सक्रिय संघटक के प्रत्येक लोट को, उस सक्रिय संघटक से उत्पादित अंतिम बैच की समाप्ति की तारीख के पश्चात् तीन मास की अवधि के लिए प्रतिधारित किया जाएगा।

22.2 तैयार विनिर्मितियों के नमूने उन्हीं आधारों में भण्डारित किए जाएंगे जिनमें औषधि वास्तव में विपणित की गई है।

23. पुनः प्रसंस्करण और प्रत्युद्धारण—

23.1 जहां पुनः प्रसंस्करण आवश्यक है वहां लिखित प्रक्रियाएं स्थापित की जाएंगी और क्वालिटी आश्वासन विभाग द्वारा अनुमोदित की जाएंगी जिनमें बार-बार होने वाली रसायन प्रतिक्रियाओं की दशाएं और सीमाएं विनिर्दिष्ट होंगी। ऐसे पुनः प्रसंस्करण को विधिमान्य किया जाएगा।

23.2 यदि उत्पादित बैच को प्रसंस्कृत किया जाना है तो पुनः प्रसंस्करण प्रक्रिया प्राधिकृत और लेखबद्ध की जाएगी। उन कारणों का अन्वेषण किया जाएगा जिनकी वजह से पुनः प्रसंस्करण की आवश्यकता पड़ी और पुनरावृत्ति को रोकने के लिए उचित सुधारात्मक उपाय किए जाएंगे। पुनः प्रसंस्कृत बैच का उसके स्थायित्व के बारे में मूल्यांकन किया जाएगा।

23.3 उत्पादित अवशिष्ट का, यदि अनुज्ञात हो, मास्टर उत्पादन और उत्पाद के पश्चात्पूर्वी बैचों में इसको सम्मिलित करते हुए नियंत्रण अभिलेखों में प्रत्युद्धारण किया जा सकेगा।

24. वितरण अभिलेख—

24.1 किसी औषधि के निश्चित बैच का विवरण या प्रेषण करने से पूर्व यह सुनिश्चित किया जाएगा कि उक्त बैच का क्वालिटी नियंत्रण कार्मिक द्वारा सम्यक रूप से परीक्षण, अनुमोदन और निर्मुक्ति की गई है। यह सुनिश्चित करने के लिए प्रत्येक प्रेषण का अनायास पूर्व प्रेषण निरीक्षण किया जाएगा कि सही माल ही प्रेषित किया गया है। बड़ी मात्रा में आंत्रेतर का, यदि भंडारण किया गया है, भाण्डागारण और स्टॉक करने के लिए विस्तृत अनुदेश होंगे और उक्त बैच को विवरण के लिए निर्मुक्त किए जाने के पश्चात् उनका पालन किया जाएगा। वितरण केन्द्रों पर अनुसरित की जाने वाली भाण्डागारण पद्धतियों की कालिक संपरीक्षा की जाएगी और उसके अभिलेख रखे जाएंगे। मानक परिचालन प्रक्रियाएं उत्पादन के भाण्डागारण के लिए विकसित की जाएंगी।

24.2 विवरण की अभिलेख इस रीति में रखे जाएंगे कि औषधि के तैयार बैच का, जब भी आवश्यक हो, बैच को तत्काल और पूर्ण रूप से वापस मंगाने के लिए अंतिम उपयोगकर्ता का पता लगाया जा सके।

25. विधिमान्यकरण और प्रसंस्करण विधिमान्यकरण—

25.1 विधिमान्यकरण अध्ययन अच्छी विनिर्माण पद्धतियों का एक अनिवार्य भाग होगा और पूर्वपरिभाषित विज्ञप्तियों के अनुसार किया जाएगा। इनके अन्तर्गत प्रसंस्करण, परीक्षण और स्वच्छता प्रक्रियाओं का विधिमान्यकरण भी है।

25.2 लेखबद्ध किए गए परिणामों और निष्कर्षों की एक लिखित संक्षिप्त रिपोर्ट तैयार प्रलेखीकृत और अनुरक्षित की जाएगी।

25.3 प्रसंस्करण और प्रक्रियाएं विधिमान्यकरण अध्ययन के आधार पर स्थापित की जाएंगी और यह सुनिश्चित करने के लिए उनका कालिक पुनःविधिमान्यकरण किया जाएगा कि वे अब भी ऐसी स्थिति में हैं कि आशयित परिणामों को प्राप्त किया जा सकता है। नाजुक प्रसंस्करणों को भविष्यलक्षी रूप से या भूतलक्षी रूप से वैधकृत किया जाएगा।

25.4 जब भी किसी नए मास्टर सूत्र या विनिर्मित के ढंग को अंगीकार किया जाता है तब नैमेसिक प्रसंस्करण के लिए उनकी उपयुक्तता को प्रदर्शित किया जाएगा। विनिर्दिष्ट सामग्री और उपस्करों का उपयोग करते हुए, परिभाषित प्रक्रिया अपेक्षित क्वालिटी के अनुरूप उत्पाद प्राप्त करने के लिए प्रदर्शित की जाएगी।

25.5 उपस्करों या सामग्री में किसी ऐसे परिवर्तन सहित जो प्रक्रिया की क्वालिटी और/या पुनःउत्पादकता को प्रभावित कर सकता है, विनिर्माण प्रक्रिया में महत्वपूर्ण परिवर्तनों को विधिमान्य किया जाएगा।

26. उत्पाद को वापस मंगाना—

26.1 त्रुटियुक्त उत्पादों को तत्परता और प्रभावकारी रूप से वापस मंगाने की प्रणाली इस तरह तैयार की जाएगी कि निम्नतम अवधि के भीतर सभी सम्बद्ध स्टॉककर्ताओं, थोक विक्रेताओं, प्रदाताओं और अंतिम उपयोगकर्ताओं को इसकी जानकारी दी जा सके। अनुज्ञप्तिधारी इस संबंध में प्रिंट और इलेक्ट्रॉनिक मीडिया, दोनों ही प्रकार के मीडिया उपयोग कर सकेगा।

26.2 अनुज्ञप्तिधारी द्वारा वितरित उत्पादों को तुरंत वापस मंगाने के लिए मानक परिचालन प्रक्रिया के रूप में लिखित प्रक्रिया स्थापित की जाएगी। वापस मंगाने की संक्रियाएं ऐसी होंगी जो प्रत्येक वितरण चैनल के उस स्तर तक तत्काल आरंभ किए जाने के लिए सक्षम हो।

- 26.3 वापस मंगाने के लिए अभिहित व्यक्ति को वितरण अभिलेख सदा उपलब्ध कराए जाएंगे।
- 26.4 अभिहित व्यक्ति जारी की गई अंतिम रिपोर्ट का अभिलेख तैयार करेगा जिसके अन्तर्गत उत्पादों की परिदत्त और प्रत्युद्भूत मात्राओं के बीच तालमेल बनाना भी है।
- 26.5 वापस मंगाने के लिए व्यवस्थाओं की प्रभावोत्पादकता का समय-समय पर मूल्यांकन किया जाएगा।
- 26.6 वापस मंगाए गए उत्पादों को उनके बारे में अंतिम विनिश्चय होने तक पृथक्, सुरक्षित स्थान में पृथक् रूप से भण्डारित किया जाएगा।

27. शिकायतें और प्रतिकूल प्रतिक्रियाएं—

27.1 सम्बन्धित उत्पाद की क्वालिटी के बारे में सभी शिकायतों का सावधानीपूर्वक पुनर्विलोकन किया जाएगा और ये लिखित प्रक्रियाओं के अनुसार लेखबद्ध की जाएंगी। प्रत्येक शिकायत का अन्वेषण/मूल्यांकन कंपनी के अभिहित कार्मिक द्वारा किया जाएगा और अन्वेषण तथा किए गए उपचारात्मक कार्य के अभिलेख रखे जाएंगे।

27.2 प्रतिकूल प्रतिक्रिया करने वाली औषधि की ग्मोटें जिनका उपयोग करने से प्रतिकूल प्रभाव पड़ा है, टिप्पणों और दस्तावेजों सहित सम्बद्ध अनुज्ञापक प्राधिकारी को दी जाएंगी।

27.3 ऐसी लिखित प्रक्रियाएं होंगी जिनमें श्रुतियुक्त उत्पाद के बारे में किए गए कार्यों और उसे वापस मंगाने के बारे में विवरण होंग

28. **साइट मास्टर फाइल—** अनुज्ञापिधारी “साइट मास्टर फाइल” के रूप में संक्षिप्त दस्तावेज तैयार करेगा जिसमें अनुज्ञ परिमरों में किए जा रहे औषधीय विनिर्माण विनिर्मितियों के उत्पादन और/या नियंत्रण के बारे में विनिर्दिष्ट और तात्थिक अच्छी विनिर्माणका पद्धतियाँ होंगी। इनमें अन्तर्गत निम्नलिखित होगा—

28.1 साधारण जानकारी—

- (क) फर्म की संक्षिप्त जानकारी;
- (ख) औषधीय विनिर्माणकारी क्रियाकलाप जो अनुज्ञापक प्राधिकारी द्वारा अनुज्ञात हों;
- (ग) उक्त परिमरों में किए जाने वाले अन्य विनिर्माणकारी क्रियाकलाप, यदि कोई हों;
- (घ) विनिर्माण के लिए अनुज्ञात उत्पादों का प्रकार और उन तरीकों का वर्णन जिनमें विनिर्माण किया जा रहा है;
- (ङ) उत्पादन, क्वालिटी नियंत्रण, भण्डारण और वितरण में लगे हुए कर्मचारियों की संख्या;
- (च) विनिर्माण और विश्लेषण के संबंध में बाहरी वैज्ञानिक, विश्लेषण या अन्य तकनीकी सहायता का उपयोग;
- (छ) फर्म की क्वालिटी प्रबंध प्रणाली का संक्षिप्त विवरण;
- (ज) फर्म के विरुद्ध किए गए दण्डात्मक कार्यों, यदि कोई हों, का विवरण;
- (झ) सरकारी संस्थाओं में रजिस्ट्रीकृत उत्पाद का विवरण;
- (त्र) विदेशों में रजिस्ट्रीकृत उत्पादों का विवरण;

28.2 कार्मिक—

- (क) संगठनात्मक चार्ट जिसमें उत्पादन और क्वालिटी नियंत्रण सहित क्वालिटी आश्वासन के लिए व्यवस्थाएं प्रदर्शित हों;
- (ख) मुख्य कार्मिक की अर्हता, अनुभव और उत्तरदायित्व,
- (ग) आधारभूत और सेवा में प्रशिक्षण के लिए व्यवस्थाओं की और इस बारे में रूपरेखा के अभिलेख कैसे रखे जाते हैं;
- (घ) उत्पादन में लगे हुए कार्मिकों के लिए स्वास्थ्य अपेक्षाएं;
- (ङ) वस्त्रों सहित कार्मिकों की स्वास्थ्य संबंधी अपेक्षाएं;

28.3 परिसर—

- (क) विनिर्माण क्षेत्रों के स्केल की सहायता से मादा प्लान और विवरण;
- (ख) निर्माण और फिक्सर/फिटिंग की प्रकृति;
- (ग) सम्पातन प्रणालियों का संक्षिप्त विवरण। ऐसे नाजुक स्थानों के बारे में अधिक विवरण दिया जाना चाहिए जिनमें वायुजनित संदूषण (प्रणालियों का स्कीमयुक्त रेखांकन) का अत्यधिक खतरा हो; विमंक्रमित उत्पादों के विनिर्माण के लिए उपयोग में लाए जाने वाले कक्षों के वर्गीकरण को वर्णित किया जाना चाहिए;

- (घ) अत्यधिक विषालु, परिसंकटमय और संवेदनशील सामग्री के रखरखाव के लिए विशेष क्षेत्र;
- (ङ) स्वच्छता सहित जल प्रणालियों का संक्षिप्त वर्णन (प्रणाली का स्कीमयुक्त रेखांकन);
- (च) परिसरों के लिए योजनाबद्ध निरोधात्मक अनुरक्षण कार्यक्रमों और अभिलेखन प्रणाली का विवरण;

28.4 उपस्कर—

- (क) उत्पादन और नियंत्रण प्रयोगशालाओं में प्रयुक्त मुख्य उपस्कर का संक्षिप्त विवरण (अपेक्षित उपस्कर की सूची);
- (ख) उपस्कर के लिए योजनाबद्ध निरोधात्मक अनुरक्षण कार्यक्रमों और अभिलेखन प्रणाली का विवरण;
- (ग) अर्हता और व्याममपन जिसके अन्तर्गत कम्प्यूटर युक्त प्रणालियों के विधिमाम्यकरण अभिलेखन प्रणाली और व्यवस्था है;

28.5 स्वच्छता—

- (क) विनिर्माण क्षेत्रों और उपस्करों की सफाई के लिए लिखित विनिर्देशों और प्रक्रियाओं की उपलब्धि;

28.6 प्रलेखीकरण—

- (क) विनिर्माण के लिए आवश्यक प्रलेखीकरण तैयार करने, उनका पुनरीक्षण और वितरण करने के लिए व्यवस्थाएं
- (ख) उत्पाद क्वालिटी से संबंधित ऐसा कोई अन्य प्रलेखीकरण जो अन्यत्र कहीं वर्णित नहीं है (उदाहरणार्थ वायु और जल के बारे में मृक्षम जैवीय नियंत्रण)

28.7 उत्पादन—

- (क) ऐसी उत्पादन संक्रियाओं का, जहां संभव हो, वहाँ फिलो मीटम और महत्वपूर्ण पैरामीटरों को विनिर्दिष्ट करने वाले चार्ट का उपयोग करते हुए संक्षिप्त विवरण;
- (ख) आरंभिक सामग्री, पैकेजिंग सामग्री और धोक तथा तैयार उत्पादों के रखरखाव की व्यवस्थाएं जिनके अन्तर्गत नमूने लेने, कृत्तिक, निर्मुक्ति और भण्डारण भी है;
- (ग) अस्वीकृत सामग्री और उत्पादों के रखरखाव की व्यवस्थाएं;
- (घ) प्रक्रिया विधिमाम्यकरण के लिए सामान्य नीति का संक्षिप्त विवरण।

28.8 क्वालिटी नियंत्रण—

- (क) क्वालिटी नियंत्रण प्रणाली और क्वालिटी नियंत्रण विभाग के क्रियाकलापों का विवरण। तैयार उत्पाद की निर्मुक्ति के लिए प्रक्रियाएं।

28.9 ऋण अनुज्ञप्ति विनिर्माण और अनुज्ञप्तिधारी—

- (क) उम तरीके का विवरण जिसमें ऋण अनुज्ञप्तिधारी द्वारा अच्छी विनिर्माणकारी पद्धतियों के अनुपालन का निर्धारण किया जाता है।

28.10 वितरण, शिकायतें और उत्पाद वापस मंगाना—

- (क) वितरण की व्यवस्थाएं और लेखबद्ध करने की प्रणाली;
- (ख) शिकायतों को दूर करने और माल वापस मंगाने के लिए व्यवस्थाएं।

28.11 स्वनिरीक्षण

- (क) स्वनिरीक्षण प्रणाली का संक्षिप्त विवरण जिसमें यह संकेत दिया गया हो कि उत्पादन के सभी पहलुओं में अच्छी विनिर्माणकारी पद्धतियों के विनिर्माता द्वारा अनुपालन का मूल्यांकन करने में किसी बाहरी, स्वतंत्र और अनुभवी बाहरी विशेषज्ञ की सेवाएं ली गई थी।

28.12 औषधियों का निर्यात—

- (क) विभिन्न देशों को निर्यातित उत्पादों का व्यौरा;
- (ख) शिकायतें और माल वापस मंगाना, यदि कोई हो।

भाग 1-क

जीवाणुहीन उत्पादों, आंत्रेतर निर्मितियों (छोटी मात्रा में सुई भरने योग्य और बड़ी मात्रा में आंत्रेतर) तथा जीवाणुहीन नैत्र निर्मितियों के विनिर्माण के लिए विनिर्दिष्ट अपेक्षाएं

टिप्पण—वे सभी साधारण अपेक्षाओं का जो औषधीय उत्पादों के लिए परिमरों और सामग्री के लिए अच्छी विनिर्माणकारी पद्धतियों की अपेक्षाओं से संबंधित इस अनुसूची के भाग 1 में दी गई जीवाणुहीन उत्पादों, आंत्रेतर निर्मितियों (छोटी मात्रा में सुई भरने योग्य और बड़ी मात्रा में आंत्रेतर) तथा जीवाणुमुक्त नैत्र निर्मितियों के विनिर्माण के लिए, यथा आवश्यक परिवर्तनों सहित, पालन किया जाएगा। इन अपेक्षाओं के अतिरिक्त निम्नलिखित विनिर्दिष्ट अपेक्षाओं का भी पालन किया जाएगा, अर्थात् :—

1. साधारण

—जीवाणुहीन साधारण उत्पादों के लिए, जो अत्यधिक नाजुक और संवेदनशील प्रकृति के हैं, उच्च डिग्री की पूर्वावधानियां, निवारण और तैयारियां आवश्यक हैं। सभी क्षेत्रों में अपूर्णित दशाओं को सुनिश्चित करने के लिए हर कीमत पर शीलन, गर्द, और अंधेरे से बचा जाएगा। इन विहित मानदण्डों में विशेषकर जल, वायु, सक्रिय सामग्री के प्रदाय के मामले में और स्वास्थ्यवर्द्धक पर्यावरण के अनुरक्षण के मामले में कोई भी ढील नहीं दी जाएगी।

2. भवन और सिविल संकर्म—

2.1 भवन अपूर्णित विलयन निर्मितियों, भरण और सील करने के कक्षों की तरह के नाजुक क्षेत्रों में दरारों से बचने के लिए मानकीकृत सामग्री से उचित नींव पर बना होगा।

2.2 जल, वाष्प, गैस आदि की तरह की सेवाओं की अवस्थिति इस प्रकार की होगी कि उनकी सेवा या मरम्मत से सुविधा की समग्रता के लिए कोई खतरा पैदा न हो। जल की लाइनें भी अपूर्णित क्षेत्र में लीक होने का खतरा प्रकट नहीं करनी चाहिए।

2.3 विनिर्माण क्षेत्रों को समर्थक क्षेत्रों (उदाहरणार्थ धुलाई और संघटक तैयार करने के क्षेत्र, भण्डारण क्षेत्र आदि), तैयारी क्षेत्रों (उदाहरणार्थ शोक विनिर्माण क्षेत्र, गैर-अपूर्णित उपशामक क्षेत्र आदि), परिवर्तन क्षेत्रों और अपूर्णित क्षेत्रों में स्पष्टता: पृथक किए जाएंगे। प्राथमिक पैकेजिंग सामग्री के बाहरी गते के लपेटनों को हटाने जैसी मंक्रियाएं डि-कार्टनिंग क्षेत्रों में की जाएंगी जो धुलाई क्षेत्रों से पृथक हों। तैयारी क्षेत्रों के अंदर लकड़ी की पट्टियाँ नहीं ले जाई जाएंगी।

2.4 अपूर्णित क्षेत्रों में,—

(क) दीवारें फर्श और छतें अपारगम्य, नान-शेडिंग, पपड़ी रहित और चटकन रहित होने चाहिए। फर्श एक मा और दीवारों से चिपका हुआ होना चाहिए;

(ख) दीवारें सपाट होनी चाहिए और उनमें कगार और कोटरिकाओं से बचना चाहिए। जहां कहीं भी अन्य तल दीवार से लगे हों, (उदाहरणार्थ विमंक्रामक यंत्र, इलेक्ट्रॉनिक सॉकेट्स, गैस प्वाइंट आदि) वहां ये दीवार से चिपके हुए होने चाहिए। दीवारें, छतें और फर्श के साथ जोड़ों पर चिपकी हुई होनी चाहिए;

(ग) छतें ठोस और सपाट होनी चाहिए। लाइट फिटिंग और एअर ग्रिल छत से चिपकी हुई होनी चाहिए न कि उससे लटकती हुई;

(घ) कोई भी नाली नहीं होगी;

(ङ) दरवाजे नान-शेडिंग पदार्थ के बने होंगे। ये अधिमानतः एल्युमिनियम या स्टील सामग्री से बने होंगे; लकड़ी के दरवाजों का उपयोग नहीं किया जाएगा। दरवाजे उच्च दाब क्षेत्र की ओर खुलेंगे जिससे ये वायु के दबाव से स्वतः ही बंद हो जाया करें। दरवाजों में हैंडल नहीं होंगे;

(च) खिड़कियाँ भी दरवाजों की तरह वैसी ही सामग्री से बनी होंगी और अधिमानतः दोहरे पैनेल की होंगी तथा दीवारों में धसी हुई होंगी। यदि अग्नि बचाव यंत्र उपलब्ध कराए जाते हैं तो वे दीवारों से उपयुक्त रूप से चिपके हुए होंगे और उनके बीच कोई गैप नहीं होगा;

(छ) प्रयुक्त फर्नीचर चिकना, धुलाई योग्य और स्टील का बना होगा।

2.5 विनिर्माण और समर्थक क्षेत्र, पर्यावरणीय मानकों के सिवाय, नाजुक क्षेत्र से भिन्न अपूर्णित क्षेत्र के लिए वर्णित सिविल संरचना की क्वालिटी से युक्त होंगे।

2.6 जीवाणुहीन उत्पाद निर्माण क्षेत्रों में प्रवेश से पूर्व परिवर्तन कक्षों में पृथक से प्रवेश और निकाम स्थान एअर लॉक के रूप में उपलब्ध कराए जाएंगे और तब अपूर्णित क्षेत्र में जाया जा सकेगा। अपूर्णित क्षेत्रों में परिवर्तन कक्षों को स्पष्टतः "काले" "भूरे" और "सफेद" कक्षों के रूप में विभिन्न स्तर के क्रियाकलापों और वायु स्वच्छता के साथ स्पष्टतः सीमांकित किया जाएगा। "काले" परिवर्तन कक्ष में हाथ धोने का सिंक उपलब्ध कराया जाएगा अर्थात् (प्रथम) परिवर्तन कक्षों में सिंक और उसकी नालियाँ हर समय साफ रखी जाएंगी। विशिष्ट रूप से डिजाइन की गई नालियों की रोग मूलक सूक्ष्म जीवों की उपस्थिति से बचने के लिए कालिक रूप से मानीटरी की जाएगी। परिवर्तन कक्ष के दरवाजे एक साथ नहीं खुलेंगे। एक से अधिक दरवाजों के एक समय पर खुलने को रोकने के लिए समुचित इंटरलॉकिंग प्रणाली और दृश्य और/या श्रव्य चेतावनी प्रणाली स्थापित की जाएगी।

2.7 अपूर्णित क्षेत्रों और गैर अपूर्णित क्षेत्रों के बीच संसूचना के लिए हैंड फ्री इंटरकॉम टेलीफोन का उपयोग किया जाएगा। ये न्यूनतम संख्या में होंगे।

2.8 अपूर्णित क्षेत्रों और बाहरी क्षेत्रों के बीच सामग्री का अंतरण उपयुक्त एअर लॉक और पास बाक्सों के माध्यम से किया जाएगा। ऐसे एअर लॉकों और पास बाक्सों के दरवाजों में उपयुक्त इंटरलॉकिंग व्यवस्थाएं होंगी।

2.9 विश्राम कक्ष, चाय कक्ष, कैंटीन और प्रसाधन जैसे कार्मिक कल्याण के क्षेत्र जीवाणुहीन उत्पाद विनिर्माण क्षेत्र से बाहर और पृथक् होंगे।

2.10 पशु गृह जीवाणुहीन उत्पाद विनिर्माण क्षेत्र से दूर होंगे और विनिर्माण क्षेत्र के साथ एक ही प्रवेश या एअर हैंडलिंग प्रणाली नहीं होगी।

3. एअर हैंडलिंग प्रणाली (केन्द्रीय वातानुकूलन)

3.1 जीवाणुहीन उत्पाद विनिर्माण क्षेत्र के लिए एअर हैंडलिंग इकाइयाँ अन्य क्षेत्रों के लिए एअर हैंडलिंग इकाइयों से भिन्न होंगी। नाजुक क्षेत्रों में जैसे अपूर्णित भरण क्षेत्र, विमंक्रमित संघटक उतराई क्षेत्र, परिवर्तन क्षेत्र जो क्रमशः श्रेणी घ, ग और ख के अनुरूप होंगे और उनमें पृथक् एअर हैंडलिंग इकाइयाँ होंगी। एअर हैंडलिंग प्रणाली में फिल्टर की आकृति सारणी 1, सारणी 2 और सारणी 3 में दी गई वायु की श्रेणी के अनुसार होंगी।

3.2 ऐसे उत्पादों के लिए जो अपूर्णित रूप से भरे जाते हैं, भरण कक्ष श्रेणी बी की मानव रहित दशाएं होंगी। ये दशा कक्षा में से कार्मिकों के चले जाने के और भरण संक्रियाएं बंद होने से 15 मिनट की अवधि के भीतर भी प्राप्त की जाएंगी।

3.3 भरण संक्रियाएं श्रेणी क की दशाओं के अधीन की जाएंगी जो कार्य या इस प्रकार की कार्य की दशाओं के अधीन प्रदर्शित की जाएंगी। श्रेणी क की दशाएं उपयुक्त हेपा फिल्टरों के साथ लेमिनार वायु प्रवाह मापक उपलब्ध करा के प्राप्त की जाएंगी।

3.4 ऐसे उत्पादों के लिए जिन्हें कालिक रूप से विमंक्रमित किया जाता है, भरण कक्ष श्रेणी ग दशाओं को पूरा करेगा। यह दशा कक्ष में से कार्मिकों के चले जाने और भरण संक्रियाएं बंद कर दिए जाने के लगभग 15 मिनट की अवधि के भीतर अभिप्राप्त की जाएंगी।

3.5 विनिर्माण और संघटक तैयारी क्षेत्र कार्मिकों के उस क्षेत्र से चले जाने के लगभग 30 मिनट की अवधि के भीतर श्रेणी ग की दशाओं को पूरा करेंगे।

3.6 तैयारी पूरी होने के पश्चात धोए गए संघटकों और पात्रों की श्रेणी ग की पृष्ठभूमि के साथ और आवश्यक हो तो लेमिनार वायु प्रवाह के अधीन संरक्षा की जाएगी।

3.7 श्रेणी ख और श्रेणी ग के क्षेत्रों के लिए न्यूनतम वायु परिवर्तन किमी कक्ष में अच्छे वायु प्रवाह पैटर्न और समुचित हेपा फिल्टरों के साथ प्रति घण्टे 20 वायु परिवर्तन से कम नहीं होंगे। श्रेणी क के लेमिनार वायु प्रवाह स्टेशनों के लिए वायु प्रवाह की दरें प्रति सेकण्ड 0.3 मी.+20% (ऊर्ध्व प्रवाह के लिए) और प्रति सेकण्ड 0.45+20 % (क्षेतिज प्रवाह के लिए) होंगी।

3.8 विभिन्न पर्यावरणीय मानकों के क्षेत्रों के बीच विभिन्न दबाव कम से कम 15 पास्कल (0.06 इंच या 1.5 मी. जल गेज) होंगे। दबाव की भिन्नता को मापने और उसका मत्पादन करने के लिए उपयुक्त मैनोमीटर लगाए जाएंगे।

3.9 अंतिम परिवर्तन कक्षों में उमी चर्ग की वायु होगी जो अपूर्णित क्षेत्र के लिए विनिर्दिष्ट है। परिवर्तन कक्षों में दबाव की भिन्नता "सफेद" से "काले" के अवरोही क्रम में होगी।

3.10 जब तक कि उत्पाद की विनिर्दिष्ट अपेक्षाएं न हों, अपूर्णित क्षेत्रों में तापमान और आर्द्रता क्रमशः 25° सेण्टीग्रेड और 55 प्रतिशत होगी।

सारणी 1

निर्जीवाणु उत्पाद के विनिर्माण के लिए वायु वर्गीकरण प्रणाली

श्रेणी	निम्नलिखित के बराबर या उससे अधिक प्रति क्यूबिक मी. अनुज्ञात अंशों की अधिकतम संख्या	वायु के प्रति क्यूबिक मी. के लिए अनुज्ञात जीवनक्षम सूक्ष्म जीवों की अधिकतम संख्या
	0.5-5 म्यू	>5म्यू
क	100-अंतिम रूप में	कोई नहीं
(चर्ग 100)	और	एक से कम
लेमिनार वायु प्रवाह स्टेशन	3500-परिचालन में	
ख	3,500	कोई नहीं
(चर्ग 100)		5
ग	3,50,000	2,000
(चर्ग 10,000)		100
घ	35,00,000	20,000
(चर्ग 100,000)		500

- (क) स्वच्छ स्तरों में वर्ग 100, 10,000 और 100,000 तक पहुँचने के लिए वायु परिवर्तनों की संख्या उपस्कर के आकार और कक्ष में उपस्थित कार्मिकों की संख्या पर आधारित होगी। यह सुनिश्चित किया जाएगा कि वायु वर्ग 100 और वर्ग 10,000 के लिए उचित दक्षतापूर्ण हेपा फिल्टरों के साथ उपलब्ध कराई जाएगी।
- (ख) क्षेत्र के लिए अपेक्षाएं और सीमा उम्रों की जाने वाली संक्रिया की प्रकृति पर निर्भर करेगी।

सारणी II

अपूर्ति निर्मितियों के लिए विभिन्न श्रेणियों में की जाने वाली संक्रियाओं के प्रकार

वर्ग	अपूर्ति निर्मितियों के लिए संक्रियाओं के प्रकार
100 (श्रेणी क और ख)	अपूर्ति निर्मितियाँ और भरण
10,000 (श्रेणी ग)	उस विलयन को तैयार करना जो छाना जाना है
100,000 (श्रेणी घ)	वजन लेने के पश्चात् संघटकों का रखरखाव

सारणी III

अंतिम रूप से निर्जीवाणु उत्पादों के लिए विभिन्न श्रेणियों में की जाने वाली संक्रियाओं के प्रकार

वर्ग	अंतिम रूप से जीवाणुहीन उत्पादों के लिए विभिन्न श्रेणियों में की जाने वाली संक्रियाओं के प्रकार
100 (श्रेणी क और ख)	उत्पादों का भरा जाना
10,000 (श्रेणी ग)	विलयन की तैयारी जब भी सामान्यतः खतरा हो
100,000 (श्रेणी घ)	पश्चात्पूर्ति भरण के लिए विलयनों और संघटकों की तैयारी

टिप्पण :—वर्ग 100, 10,000 और 100,000 के लिए निबंधनों के रूप में क्रमशः एम 3.5, एम 5.5 और एम 6.5 का उपयोग करें।

4. पर्यावरणीय मानीटरी—

4.1 पैरा 3.1 से 3.10 में सूचीबद्ध सभी पर्यावरणीय पैरामीटरों का स्थापना के समय स्थापन किया जाएगा और स्थापित किए जाएंगे और उसके पश्चात् कालिक अन्तरालों पर मानीटरी की जाएगी। कालिक मानीटरी की सभी सिफारिश की गई आवृत्तियाँ निम्नलिखित होंगी :

- (क) वायु में विविक्त मानीटरी—छमाही
- (ख) हेपा फिल्टर अखण्डता परीक्षण (धूम परीक्षण)—वार्षिक
- (ग) वायु परिवर्तन की दरें—छमाही
- (घ) वायु दाब भिन्नताएं—प्रति दिन
- (ङ) तापमान और आर्द्रता—प्रतिदिन
- (च) अपूर्ति क्षेत्रों में सेटल प्लेटों द्वारा और/या फुरेरियों द्वारा सूक्ष्म जैवीय मानीटरी/या अन्य क्षेत्रों में घटती हुई आवृत्तियों पर—प्रतिदिन

टिप्पण :—बैधकरण की उपरोक्त आवृत्तियाँ व्यष्टिक मामलों में अपेक्षाओं और भार के अनुसार परिवर्तित होंगी

4.2 लिखित में एक पर्यावरणीय मानीटरी कार्यक्रम होगा और सूक्ष्म जैवीय परिणामों को लेखबद्ध किया जाएगा। “प्रचालन में” स्वच्छ क्षेत्रों की सूक्ष्म जैवीय मानीटरी के लिए सिफारिश की गई सीमाएं नीचे सारणी में दी गई हैं :—

सारणी IV

“प्रचालन” में स्वच्छ क्षेत्रों की सूक्ष्म जैवीय मानीटरी के लिए सिफारिश की गई सीमाएं

वर्ग	वायु नमूना सीएफयू/एम ³	सेटल प्लेटें (.90 मि.मी व्यास) सीएफयू/4 घंटे	कांटेक्ट प्लेट्स (.55 मि.मी. व्यास) सीएफयू/ पर प्लेट	ग्लोब प्लाइड्स (पांच अंश) सीएफयू/ग्लोब
100 क	<1	<1	<1	<1
100 ख	10	5	5	5
100,000	100	50	25	—
100,000	200	100	50	—

टिप्पण :—

(क) यह औसत मूल्य हैं।

(ख) वैयक्तिक सेटल प्लेटें कम से कम चार घंटे के लिए खुली रहनी चाहिए।

4.3 यदि विविक्त और सूक्ष्म जैविक मानीटरी के परिणामों से यह संकेत मिलता है कि गिनती सीमा से अधिक हो गई है तो तत्काल समुचित कार्रवाई की जाएगी। मानक प्रचालन प्रक्रियाओं में सुधारात्मक कार्य भी सम्मिलित होगा। किसी क्षेत्र की एचवीएमी प्रणाली के मुख्य इन्फॉर्मियरी उपांतरण के पश्चात् उत्पादन आरंभ करने से पूर्व सभी मानीटरी पुनः की जाएगी।

5. वस्त्र—

5.1 इस खण्ड के अन्तर्गत केवल अपूतित क्षेत्रों में कार्य करने वाले कार्मिकों द्वारा उपयोग के लिए अपेक्षित वस्त्र आते हैं। बाहरी कपड़े जीवाणुहीन क्षेत्रों में नहीं लाए जाएंगे।

5.2 यह वस्त्र नान शोडिंग और घनी बुनी हुई सामग्री के बने होंगे। सूती वस्त्रों का उपयोग नहीं किया जाएगा। वस्त्र में कोई फाइबर या धातुयुक्त सामग्री निकली नहीं होनी चाहिए।

5.3 कपड़े और उसकी क्वालिटी प्रक्रिया और कार्य के स्थान के अनुकूल होगी और इस रूप में पहने जाएंगे जिससे उत्पाद की संदूषण से रक्षा की जा सके। वस्त्र एकल पीस में होंगे जो कफ, गर्दन और टांगों पर कसे हुए होंगे। पैरों की टांगे ओवर बूटों में अंदर ठसी हुई होंगी। वस्त्रों की उपयुक्त डिजाइन के अन्तर्गत मिरोवस्त्र (हैंडकवर) सम्मिलित होगा या पृथक् मिरोवस्त्र होगा जो चारों ओर से अंदर की तरफ ठसा हुआ होगा। वस्त्रों में जेबें, चुन्ट और बेल्टों से बचा जाएगा। जिप्स प्लास्टिक की सामग्री के होंगे। क्षतिग्रस्त जिप्स से युक्त वस्त्रों का उपयोग नहीं किया जाएगा।

5.4 प्रत्येक कार्य मंत्र के दौरान केवल स्वच्छ, विमंक्रमित और संरक्षित वस्त्र ही उपयोग में लाए जाएंगे।

5.5 दस्ताने लेटेक्स के बने होंगे और पाउडर मुक्त होंगे। यह इतने लंबे होंगे जिससे कलाई तक पूरी तरह ढक जाएं और उसके कफ अंदर की ओर ठसी हुई होनी चाहिए।

5.6 पादुका उपयुक्त प्लास्टिक या रबर सामग्री की होंगी और उनकी जीवाणुनाशक द्वारा प्रतिदिन साफ किया जाएगा। पादुका के कवर भी उम्मी फेब्रिक के होंगे जिसके बूटों के कवर के लिए वस्त्र का उपयोग किया जाएगा और ये उपयोग के पश्चात् रोजाना धोए और विमंक्रमित किए जाएंगे। प्रयोग्य और एकल उपयोग की पादुकाओं का उपयोग ही उचित होगा।

5.7 सुरक्षा ऐनक या नम्बर के शीशों और बगल में चौड़ी ऐनको का अपूतित क्षेत्रों के अंदर प्रयोग किया जाएगा। इनको उपयुक्त ढंग से साफ किया जाएगा।

5.8 वस्त्र बदलने की प्रक्रिया प्रलेखीकृत की जाएगी और इस बाबत प्रशिक्षित प्रचालकों द्वारा की जाएगी। यह मत्यापित करने के लिए कि यह उचित रूप से वस्त्र पहने हुए हैं प्रचालक के लिए अंतिम परिवर्तन कक्ष में पूरे आकार का शीशा उपलब्ध कराया जाएगा। वस्त्रों का कालिक निरीक्षण उत्तरदायी कर्मचारियों द्वारा किया जाएगा।

6. स्वच्छता—

6.1 विमंक्रमित प्रसंस्करण सुविधाओं की स्वच्छता के लिए लिखित प्रक्रियाएं होंगी। अपूतित क्षेत्रों की स्वच्छता करने वाले कर्मचारी इस प्रयोजन के लिए विनिर्दिष्ट रूप से प्रशिक्षित होंगे।

6.2 विभिन्न स्वच्छता अभिकरणों का चक्रानुक्रम से उपयोग किया जाएगा और उसके लिए विनिर्माता की सिफारिशों के अनुसार ध्यान दिया जाएगा। विमंक्रमक अभिकर्ताओं के चक्रानुक्रम से उपयोग का अभिलेख रखा जाएगा।

6.3 आसूत जल संयंत्र से सीधे लिए गए ताजे आसूत जल या पुनः चक्रण लूप से 70° सेन्टीग्रेड से ऊपर अनुरक्षित जल का रोगाणुनाशीकरण तनुकरण के लिए उपयोग किया जाएगा। भाप सह पात्र या मेम्ब्रेन छानन द्वारा विमंक्रमित आसूत जल का उपयोग किया जाएगा। तनुकरण "सफेद" परिवर्तन कक्ष में किया जाएगा।

6.4 जहां हेंड स्प्रे के रूप में उपयोग के लिए रोगाणुनाशी के तनुकरण के लिए अल्कोहल या आइसो प्रोपाइल अल्कोहल का उपयोग किया जाता है वहां उसको थोक विनिर्मित क्षेत्र में विनिर्मित किया जा सकेगा और अपूतित क्षेत्र में धारित उपयुक्त विमंक्रमित आधानों में तनुकृत विलयन मेम्ब्रेन फिल्टर में किया जाएगा।

6.5 तनुकरण रोगनाशी पर उनके जीवाणुनाशी लक्षणों के सूक्ष्म जीविक स्थापन पर आधारित "से पूर्व उपयोग को" लगाया जाएगा। विलयनों पर पर्याप्त लेबल लगाए जाएंगे और दस्तावेज रखे जाएंगे।

6.6 नये पूतित क्षेत्रों या मुख्य स्मिल्ल उपांतरणों के पश्चात् सुगंधीकरण के लिए फार्मलडिहाइड या किसी अन्य ऐसे ही प्रभावी सुगंधक की सिफारिश की जाती है। इस प्रयोजन के लिए मानक प्रचालन प्रक्रियाएं होंगी। नैमेसिक उपयोग के लिए इसके उपयोग को प्रोत्साहित नहीं किया जाएगा और इसके स्थान पर तल की प्रभावी रूप से सफाई की जाएगी।

6.7 विसंक्रमित प्रसंस्करण सुविधाओं की सफाई वायु चूषण युक्तियों द्वारा की जाएगी।

6.8 वायु विविक्त की क्वालिटी का निमित्त आधार मूल्यांकन किया जाएगा और उसके अभिलेख रखे जाएंगे।

7. उपस्कर—

7.1 विनिर्माणकारी विसंक्रमित उत्पादों के लिए अपेक्षित विशेष उपस्कर के अन्तर्गत संघटक धुलाई मशीनें, वाष्प विसंक्रमक, शुष्क उष्मा विसंक्रमक, मेम्ब्रेन फिल्टर संयोजन, विनिर्माणकारी पात्र, सम्मिश्रण, तरल भरण मशीनें, पावडर भरण मशीनें, सील करने और लेबिल वाली मशीनें, वैक्यूम परीक्षण चैम्बर निरीक्षण मशीनें, लिओ फिलाइजर्ज दाब पात्र आदि हैं। उपयुक्त और पूर्णतया एकीकृत धुलाई-विसंक्रमक-भरण लाइनें उपलब्ध कराई जाएंगी जो क्रियाकलाप के प्रकार और उसकी मात्रा पर निर्भर करेगी।

7.2 यूनिट विसंक्रमकों के दो सिरे होंगे जिनमें दरवाजों के बीच उपयुक्त इंटरलॉकिंग व्यवस्थाएं होंगी। विसंक्रमण की प्रभावोत्पादकता आरंभ में स्थापित की जाएगी और तब चैम्बर की थर्मल मैपिंग और माइक्रो बाइल स्योर इंडीकेटरों का उपयोग करते हुए जैविक निष्क्रियण अध्ययन कालिक रूप से किए जाएंगे। विभिन्न विसंक्रमण पैरामीटर स्थापित किए जाएंगे जो इन अध्ययनों पर आधारित होंगे और वे प्रलेखीकृत किए जाएंगे। छानन, विसंक्रमण के लिए प्रयुक्त मेम्ब्रेन फिल्टरों के लिए उपयुक्त फिल्टर एकीकरण परीक्षण छानन पूर्ण और उसके पश्चात् किए जाएंगे।

7.3 भरण मशीनों की आरंभ में जांच की जाएगी और अनुरूपण प्रयोगों द्वारा कालिक अन्तरालों पर की जाएगी जिनके अन्तर्गत स्टेराइल मीडिया फिल है। मीडिया फिल के लिए मानक प्रचालन प्रक्रियाएं और स्वीकृति मानदण्ड स्थापित, न्यायसंगत और प्रलेखीकृत किए जाएंगे। विशेष अनुरूपण प्रयोग प्रक्रियाएं नैत्र विलेपों की तरह के विशेष उत्पादों के लिए विकसित, वैधकृत और प्रलेखीकृत की जाएंगी।

7.4 ऐसे भागों के लिए जो उत्पादों और विनिर्माणकारी पात्रों के मीधे संपर्क में हैं, सन्निर्माण की सामग्री 316 स्टेनलेस स्टील या बोरो मिलिकेट ग्लाम (कांच के आधारों की दशा में) की होगी और द्यूब धोने और आटो क्लेव किए जाने योग्य होंगी।

7.5 प्रत्येक उपस्कर की, उपाप्ति पर स्थापन अर्हता की जांच उत्पादन की महायता और क्वालिटी आश्वासन कार्मिकों की सहायता से इंजीनियरों द्वारा की जाएगी। अपूतित भरण और विसंक्रमकों की तरह की नाजुक प्रक्रियाओं के लिए उपस्कर को उनका उपयोग करने से पूर्ण लिखित कार्यक्रम के अनुसार समुचित रूप से वैधकृत किया जाएगा।

7.6 प्रत्येक उपस्कर के लिए उसके अंशांकन, प्रचालन और सफाई के लिए मानक प्रचालन प्रक्रियाएं उपलब्ध होंगी। उपस्कर से संलग्न गेज और अन्य मापक युक्तियाँ लिखित कार्यक्रम के अनुसार उपयुक्त अन्तरालों पर अंशांकित की जाएंगी। उपस्कर और गेजों के स्तर का व्यास मापन पर्वान्त रूप से प्रलेखीकृत और संप्रदर्शित किया जाएगा।

8. जल और वाष्प प्रणाली—

8.1 ऐसे पेय जल का जो 500 सी एफ यू /मि. ली. से अनधिक के सूक्ष्म जैविक विनिर्देश को पूरा करता हो और प्रति 1000 मिली नमूना व्यष्टिक रोगमूलक सूक्ष्म जीवो-एस्पेरिचिया कोली, माल-मोनेल्ला, स्टैफाइलोकोकस, और एस और स्यूडोमोनस एडरूगाइनोसा से मुक्त हो, शुद्ध जल तैयार करने के लिए उपयोग किया जाएगा।

8.2 अखनिजीकरण द्वारा तैयार किया गया शुद्ध जल 100 सी एफ यू प्रति मि. ली. से अनधिक के सूक्ष्म जैविक विनिर्देश को पूरा करेगा और 100 मि.ली. शुद्ध जल में रोगमूलक सूक्ष्म जीवों का अनुपस्थिति रासायनिक क्वालिटी के लिए आई पी विनिर्देशों को भी पूरा करेगी। परिवर्तन कक्षों में हाथ धोने और आरंभिक आधारों तथा मशीन के पुर्जों को साफ करने के लिए शुद्ध जल का उपयोग किया जाएगा।

8.3 इन्जैक्शन के लिए जल (जिसे इसमें इसके पश्चात् डब्ल्यू एफ आई कहा गया है) ऐसे पेय जल या शुद्ध जल से तैयार किया जाएगा जो आमसन द्वारा उपरोक्त विनिर्देशों को पूरा करता हो। इन्जैक्शन के लिए जल प्रति 100 मि.ली. 10 सी एफ यू से अनधिक के सूक्ष्म जैविक विनिर्देश को पूरा करेगा। डब्ल्यू एफ आई, इन्जैक्शन के लिए जल के लिए आई पी विनिर्देश को भी पूरा करेगा और 0.25 ई यू/मि. ली. से अनधिक के अंतः विषालु के स्तरों का होगा। तरल विविक्तों का थोक विलयन डब्ल्यू एफ आई में बनाया जाएगा। उत्पाद कान्टैक्ट आधारों और मशीन के पुर्जों की अंतिम सफाई डब्ल्यू एफ आई से की जाएगी। अपूतित क्षेत्रों में उपयोग के लिए रोगाणुनाशी विलयन डब्ल्यू एफ आई में तैयार किए जाएंगे।

8.4 इन्जैक्शन लगाने योग्य तरलों के विनिर्माण के लिए इन्जैक्शन हेतु जल आसवन संयंत्र से ताजे रूप में या किसी भंडार या सवर्णूलेसन लूप से लिया जाएगा जहां जल 80 डिग्री सेंटीग्रेड से ऊपर रखा गया है। संग्रहण स्थल पर जल को उपयुक्त ताप विनिमयकारी यंत्र का उपयोग करके ठंडा किया जा सकेगा।

8.5 आई ट्राप्स की तरह के निर्जीवाणु ऐसे उत्पाद जो इन्जैक्शन लगाने योग्य नहीं हैं, शुद्ध जल के लिए आई पी विनिर्देशों को पूरा करेंगे। इसके अतिरिक्त प्रति 100 मि. ली. 10 सी एफ यू से अनधिक के सूक्ष्म जैविक विनिर्देश और 100 मि. ली. में स्यूडोमोनस एडरूगिनोसा और एंटरोबैक्टेरिया काली की अनुपस्थिति के अनुरूप होगा।

- 8.6 शुद्ध जल और आसुत जल को उपयुक्त आकार के स्टेनलेस स्टील के वाष्पयुक्त आवरण वाले टैंकों में भंडारित किया जाएगा और टैंक 0.2 म्यू वेल्ड फिल्टरों सहित जलांतक जीवाणु प्रतिधारण क्षमता के होंगे। फिल्टरों को कालिक अंतरालों पर उपयुक्त रूप से विसंक्रमित किया जाएगा। शुद्ध जल और आसुत जल की वितरण लाइनें स्टेनलेस स्टील 316 संनिर्माण की होंगी और शेड टुकड़ों से बनी हुई नहीं होंगी।
- 8.7 विभिन्न जल प्रणालियों जिनके अन्तर्गत भंडारण टैंक, वितरण लाइनें, पंप और अन्य संबंधित उपस्कर हैं, की स्वच्छता के लिए लिखित प्रक्रिया और कार्यक्रम होगा। स्वच्छता के अभिलेख रखे जाएंगे और उनको कालिक रूप से विधिमान्य किया जाएगा।
- 8.8 विभिन्न प्रकार के जल के लिए लिखित सूक्ष्म जैविक मानीटरिंग कार्यक्रम होगा। परिणाम नमूने लेने और परीक्षण करने की आवृत्तियों को न्यायाचित ठहराएंगे। विहित सीमाओं से विचलन की दशा में अन्वेषण किया जाएगा और सुधारात्मक कार्रवाई की जाएगी।
- 8.9 उत्पाद, प्राथमिक आधानों और अन्य उत्पाद कांटेक्ट सतहों के संपर्क में आने वाली वाष्प निर्जीवाणु और रोगोत्पादन से मुक्त होगी। वाष्प सघनक प्रति 100 मि. ली. में 10 सी एफ यू से अनधिक के सूक्ष्म जैविक विनिर्देश को पूरा करेगी। सघनक इंजेक्शन के लिए जल हेतु आई पी विनिर्देश को भी पूरा करेगी और 0.25 ई यू/मि. ली. से अनधिक के अंतः विषालु स्तरों से युक्त होगी। वाष्प की क्वालिटी की मानीटरिंग के लिए एक उपयुक्त कार्यक्रम होगा।

9. विनिर्माण प्रक्रिया—

- 9.1 निर्जीवाणु उत्पादों का विनिर्माण केवल परिभाषित दशाओं के अधीन क्षेत्रों में ही किया जाएगा।
- 9.2 थोक कच्ची सामग्री की जैविक भार के लिए कालिक रूप से मानीटरी की जाएगी और प्रति मि. ली. 100 सी एफ यू से अनधिक की सीमा की सिफारिश की जाती है।
- 9.3 थोक विलयन तैयार होने के 12 घंटे के भीतर जीवाणु-फिल्टर किए जाएंगे और फिल्टर किए गए निर्जीवाणु-थोक को कम समयावधि के भीतर, किंतु जो 72 घंटे से अधिक नहीं होगी, भरा जाएगा।
- 9.4 निर्जीवाणु उत्पाद के संपर्क में आने वाली गैसों की श्रृंखला में लगे दो 0.2 म्यू जलांतक मैम्ब्रेन फिल्टरों से से फिल्टर किया जाएगा। इन मैम्ब्रेन फिल्टरों की अखंडता के लिए परीक्षण किया जाएगा। गैस मिलेंडिंग को अप्रतिष्ठ क्षेत्रों के भीतर नहीं ले जाया जाएगा।
- 9.5 घुले हुए आधानों को उपयोग से पूर्व तत्काल विसंक्रमित किया जाएगा। विसंक्रमित आधानों की, यदि उनका उपयोग नहीं किया गया है, आसुत या फिल्टर किए गए शुद्ध जल से सफाई की जाएगी और उन्हें पुनः विसंक्रमित किया जाएगा।
- 9.6 तैयार उत्पाद के प्रत्येक लाट को एक ही निरंतर संक्रिया में भरा जाएगा। किसी बैच के एक से अधिक संक्रिया में भरे जाने की दशा में प्रत्येक लाट का विसंक्रमणता के लिए पृथक परीक्षण किया जाएगा और जब तक विसंक्रमणता के परीक्षण के परिणाम ज्ञात नहीं हो जाते, पृथक रूप में रखा जाएगा।
- 9.7 जब पाउडर उत्पाद को भरा जा रहा हो, उस समय विशेष सावधानी का प्रयोग किया जाएगा जिससे पाउडर के भरण मशीनहांवर तक अंतरण के दौरान पर्यावरण को संदूषित न करे।

10. फिलो-फिल-सील प्रौद्योगिकी या बिलो-फिल सील प्रौद्योगिकी

- 10.1 फिलो फिल सील या बिलो-फिल सील इकाईयां विशेषतया विदेश में बनी मशीनें हैं जिनमें एक निरंतर संक्रिया में आधानों को थर्मोप्लास्टिक दानों से बनाया जाता है और तब एक स्वचालित मशीन द्वारा सील किया जाता है। आपूर्ति उत्पाद के लिए प्रयुक्त दोनों प्रकार की मशीनों में एक प्रभावकारी वर्ग 100 (श्रेणी क) का एयर फुब्बारा लगा होगा।

टिप्पण : (i) ये कम से कम वर्ग 10,000 पर्यावरण में स्थापित की जाएंगी।

(ii) ये “अंतिम रूप से” जीवनक्षम और आजीवनक्षम सीमाओं का पालन करेंगी तथा जीवनक्षम सीमाओं में ही संचालित की जाएंगी।

- 10.2 अंतिम विसंक्रमण के लिए, विसंक्रमण हेतु प्रयुक्त फिलो-फिल सील/बिलो-फिल सील मशीनें कम से कम वर्ग 1,00,000 पर्यावरण में स्थापित की जाएंगी और मशीन के भीतर भरण क्षेत्र वर्ग 100 की अपेक्षाओं को पूरा करेगा।
- 10.3 **अंतिम रूप से विसंक्रमित उत्पाद—**
- 10.3.1 कांच की बोतलों, संपुटकों, रबर डाटों जैसी प्राथमिक पैकेजिंग सामग्री को कम से कम वर्ग 1,00,000 पर्यावरण में तैयार किया जाएगा। जहां पदार्थ को जैविक संदूषण से असामान्य खतरा है वहां उपरोक्त संक्रिया वर्ग 10,000 के पर्यावरण में की जाएगी। संघटकों को तैयार करने के लिए प्रयुक्त सभी प्रक्रियाएं विधिमान्य की जाएंगी।

- 10 3.2 अंतिम विमंक्रमण के लिए आवश्यक उत्पादों का भरण वर्ग 10,000 की पृष्ठभूमि के साथ वर्ग 100 के पर्यावरण अधीन किया जाएगा।
- 10 4 विलयनों को जिनको छालन, द्वारा विसंक्रमित किया जाता है, वर्ग 10,000 के पर्यावरण में तैयार किया जाएगा यदि उनको फिल्टर नहीं किया जाना है तो सामग्री और उत्पादों को वर्ग 100 की पृष्ठभूमि के साथ वर्ग 100 के पर्यावरण में तैयार किया जाएगा।
- 10 5 **फिल्टरेशन (मेमब्रेन) —**
- (i) वही मात्रा में आंत्रतरो के विलयन को आपूर्ति भरण के लिए 0.22 म्यू के सामान्य पोर आकार के नॉन फाइबर रिलिजिंग, विसंक्रमण श्रेणी के कार्टेज फिल्टर के माध्यम से फिल्टर किया जाएगा जब कि अंतिम रूप से विसंक्रमित उत्पादों के लिए 0.45 म्यू पारोसिटी का उपयोग किया जाएगा।
- (ii) एक और अन्य 0.22 म्यू के विमंक्रमण श्रेणी के कार्टेज फिल्टर का उपयोग करते हुए भरे जाने से ठीक पूर्व दूसरा फिल्टरेशन किया जाएगा। प्रक्रिया विनिर्देशों में यह अधिकतम समय इंगित होगा जिसके दौरान फिल्टरेशन प्रणाली का उपयोग किया जा सकेगा। ऐसी समयावधि से ऐसे स्तरो तक माइक्रोब्राइल बिल्ड अप को रोका जाएगा जो अधिक मात्रा की के आंत्रतरो सूक्ष्म जैवीय गुणवत्ता को प्रभावित कर सकती हैं।
- (iii) विसंक्रमित फिल्टर की अखंडता को उपयोग से पूर्व सत्यापित किया जाएगा और बबल प्वाइंट, डिप्यूसिब फिलो या प्रेशर होल्ड टैम्प जैसा किसी उपयुक्त ढंग द्वारा उपयोग के पश्चात तत्काल पुष्टि की जाएगी।
- 10 6 **विसंक्रमण (आटोक्लेविंग)**
- 10 6 1 कोई विमंक्रमण प्रक्रिया बनाने से पूर्व उत्पाद के लिए उसकी उपयुक्तता और प्रक्रियाधीन किए जाने वाले प्रत्येक प्रकार के भार पैटर्न के सभी भागों में वांछित विसंक्रमित दशाओं को प्राप्त करने में उसकी कार्य कुशलता को वस्तुगत माप द्वारा और जहां लागू हो, जैवीय उपदर्शकों द्वारा उपदर्शित किया जाएगा।
- 10 6 2 सभी विमंक्रमण प्रक्रियाओं को समुचित रूप से विधिमानी किया जाएगा। प्रक्रियाओं की विधिमानी को नियमित अंतरालों पर सत्यापित किया जाएगा किन्तु कम से कम साल में एक बार तो किया ही जाएगा। जब भी उपस्कर या उत्पाद में कोई महत्वपूर्ण उपांतरण किया गया हो तब उनके अभिलेख रखे जाएंगे।
- 10 6 3 मिश्रण होने से रोकने के लिए दोहरे मिरे का विमंक्रमक होना।
- 10 6 4 अंतिम विमंक्रमण से पूर्व उत्पादों की कालिक जैवीय भार मानीटरी की जाएगी और मास्टर सूत्र में उत्पाद के लिए विनिर्दिष्ट सीमाओं के भीतर नियंत्रित रखा जाएगा।
- 10 6.5 पर्यावरणीय उपदर्शकों के उपयोग को विमंक्रमण की मानीटरी के लिए एक अतिरिक्त ढंग माना जाएगा। इन्हीं विनियमितताओं के निर्देशों के अनुसार भंडारित किया जाएगा और उनका उपयोग किया जाएगा। इनकी क्वालिटी की जाँच सकारात्मक नियंत्रण द्वारा की जाएगी। यदि जैवीय उपदर्शकों का उपयोग किया जाता है तो उनके जैवीय सट्टकों के अंतरण से बचने के लिए ठोस सावधानियां बरती जाएंगी।
- 10 6 6 विसंक्रमित और असंक्रमित उत्पादों में भेद करने के लिए स्पष्ट साधन होने चाहिए। उत्पादों या संघटकों के लिए प्रत्येक टोकरी, ट्रे या अन्य वाहक पर सामग्री के नाम इसकी बैच संख्या, और विमंक्रमण के स्तर का लेबल स्पष्टतः लगाया जाएगा। जहां उचित हो, यह उपदर्शित करने के लिए उपदर्शकों का प्रयोग किया जाएगा कि क्या उस बैच (या उप बैच) को विमंक्रमण प्रक्रिया में होकर निकाला गया है।
- 10 6 7 प्रत्येक विसंक्रमण संक्रिया के लिए विमंक्रमण अभिलेख उपलब्ध होंगे और इनके अंतर्गत दाब लेखी और विमंक्रमण मानीटरी के फोते हो सकेंगे। इनको बैच निकासी प्रक्रिया के भाग के रूप में रखा जाएगा।
- 10 7 **विसंक्रमण (शुष्क ताप द्वारा) :**
- 10 7 1 प्रत्येक ताप विमंक्रमण चक्रण समय/तापमान के उपयुक्त आकार के चार्ट पर अर्पक्षित यथार्थता और परिशुद्धता के उपयुक्त उपस्कर द्वारा लेखबद्ध किया जाएगा। नियंत्रण करने और/या लेखबद्ध करने के लिए प्रयुक्त तापमान जांच की स्थिति विधिमानीकरण के दौरान अवधारित की जाएगी और जहां लागू हो, उम्मी स्थिति से अर्वास्थित दूसरे स्वतन्त्र तापमान जांच के विरुद्ध जांच की जाएगी। उक्त चार्ट बैच अभिलेख का एक भाग होगा। अधिक मात्रा से आंत्रतरो की दशा में आधान मेंपिंग की जाएगी।
- 10 7 2 गमार्थनिक और जैवीय उपदर्शकों का प्रयोग किया जा सकेगा किन्तु यह भौतिक विधिमानीकरण का स्थान नहीं लेगा।
- 10 7 3 भार के लिए विमंक्रमण का समय आरम्भ होने की माप करने से पूर्व अर्पक्षित तापमान तक पहुंचने के लिए पर्याप्त समय अनुज्ञात किया जाएगा। यह समय प्रक्रियाधीन भार के प्रत्येक प्रकार के लिए अवधारित किया जाएगा।

- 10.7.4 ताप विसंक्रमण चक्रण के उष्ण तापमान की स्थिति के पश्चात् ठंडा करने के दौरान विसंक्रमित भार को संदूषित होने के विरुद्ध सावधानियां बरती जाएंगी। उत्पाद के संपर्क में किसी कूलिंग फ्लूइड या गैस को विसंक्रमित किया जाएगा जब तक कि यह दर्शित नहीं किया जाता कि किसी रिसावयुक्त आधान को उपयोग के लिए अनुमोदित नहीं किया जाता। जीवाणु प्रतिधारण फिल्टरों के साथ वायु निकास की व्यवस्था की जाएगी।
- 10.7.5 शुष्क ताप द्वारा विसंक्रमण के लिए प्रक्रिया के अन्तर्गत चैम्बर के भीतर एयर सर्कुलेशन और गैर निर्जीवाणु वायु के प्रवेश को रोकने के लिए सक्रिय दबाव का अनुरक्षण भी है। वायु अन्तर्गम और निकास की सूक्ष्म जीव प्रतिधारण फिल्टरों के साथ व्यवस्था की जाएगी। जहां शुष्क ताप द्वारा विसंक्रमण की यह प्रक्रिया का आशय पायरोलैसिस को हटाने का है वहां अन्तःविशालुओं का उपयोग करते हुए चुनौती परीक्षाओं की विधिमान्यकरणों के भाग के रूप में अपेक्षा होगी।
- 10.8 **विसंक्रमण (आर्द्र ताप द्वारा) :**
- 10.8.1 प्रक्रिया की मानिटरी करने के लिए तापमान और दबाव दोनों का ही प्रयोग किया जाएगा। नियंत्रण माध्यम और अभिलेखीकरण चार्ट मानिटरी माध्यम से सामान्यतः अलग होगा। जहां इन उपयोजनों के लिए स्वचालित नियंत्रण और मानिटरी प्रणालियों का उपयोग किया जाता है वहां इनका यह सुनिश्चित करने के लिए विधिमान्यकरण किया जाएगा कि नाजुक प्रक्रिया की अपेक्षाओं को पूरा कर दिया है। प्रणाली और साइजिंग की कमियों को प्रणाली द्वारा रजिस्टर किया जाएगा और प्रचालक द्वारा उनकी देखभाल की जाएगी। स्वतन्त्र तापमान उपदर्शक के पठन को विसंक्रमण की अवधि के दौरान चार्ट अभिलेखक द्वारा नैमित्तिक रूप से जांच की जाएगी। ऐसे विसंक्रमकों के लिए जिनमें चैम्बर के तल में नाली फिट है, पूरी विसंक्रमण अवधि के दौरान इस स्थिति पर तापमान लेखबद्ध किया जाना आवश्यक होगा। जब भी निर्वात स्थिति साइकिल का भाग हो तब चैम्बर की बार-बार रिमाव की परीक्षा की जाएगी।
- 10.8.2 सीलबंद आधानों में उत्पादों से भिन्न मदों को जिनको विसंक्रमित किया जाता है, ऐसी सामग्री में लपेटा जाएगा जिससे हवा और वाष्प के प्रयोग को रोका जा सके, किन्तु जो विसंक्रमण के पश्चात् पुनः संदूषण को रोक सकें। भार के सभी भाग अपेक्षित समय के लिए अपेक्षित तापमान पर विसंक्रमक अभिकर्मकों के संपर्क में रहेंगे।
- 10.8.3 बड़ी मात्रा में आंत्रेतर का तब तक वाष्प विसंक्रमण चक्रण नहीं किया जाएगा जब तक कि उसे उसमें भरा नहीं गया हो और सील नहीं कर दी गई हो।
- 10.8.4 यह सुनिश्चित करने के लिए सावधानी बरती जाएगी कि विसंक्रमण के लिए प्रयुक्त वाष्प उपयुक्त क्वालिटी की है और उसमें इस स्तर के योगज नहीं हैं जिनसे उत्पाद या उपस्कर संदूषित होता हो।
- 10.9 **संपूर्ण/निर्जीवाणु उत्पादों की अन्तिम-रूपता**
- 10.9.1 किसी बैच के विनिर्माण में सभी यूनिट संक्रियाओं और प्रक्रियाओं का एक विनिर्दिष्ट न्यूनतम समय होगा और बैच के आरम्भ होने से उसके वितरण के लिए अन्तिम निकामी तक के लिए न्यूनतम विधिमान्यकृत समय का उपयोग किया जाएगा।
- 10.9.2 आधानों का उपयुक्त रूप से वैद्य तरीकों से बंद किया जाएगा। समेकन अर्थात् कांच या प्लास्टिक के संपुटकों द्वारा बंद किए गए आधानों का शत प्रतिशत अखण्डता परीक्षण किया जाएगा। अखण्डता के लिए आधानों के नमूनों की समुचित प्रक्रिया के अनुसार जांच की जाएगी।
- 10.9.3 वैक्यूम के अधीन सील किए गए आधानों का अपेक्षित वैक्यूम की दशाओं के लिए परीक्षण किया जाएगा।
- 10.9.4 आंत्रेतर उत्पादों के भरे हुए आधानों की बाहरी संदूषण या अन्य कर्मियों के लिए व्यष्टिक रूप से निरीक्षण किया जाएगा। जब निरीक्षण दृश्यमान रूप में किया जाए जब वह प्रकाश और उसकी पृष्ठभूमि की उपयुक्त और नियंत्रित दशाओं के अधीन किया जाएगा। निरीक्षण करने वाले प्रचालकों की यदि वह चश्मा पहनकर निरीक्षण करते हों तो नियमित रूप से उनको नेत्र की दृष्टि की जांच की जाएगी और निरीक्षण की दृष्टि से बार-बार विश्राम दिया जाएगा। जहां निरीक्षण के अन्य तरीके अपनाए जाते हैं वहां उस प्रक्रिया को विधिमान्य किया जाएगा और उपस्कर के कार्यकरण की उपयुक्त अन्तरालों पर जांच की जाएगी। परिणामों को लेखबद्ध किया जाएगा।
11. **उत्पाद आधान और संवरण**
- 11.1 उपयोग के लिए आशयित सभी आधान और संवरण औषधकोष और अन्य विनिर्दिष्ट अपेक्षाओं के अनुरूप होंगे। यह सुनिश्चित करने के लिए उपयुक्त विधिमान्यता परीक्षण, नमूने के आधार, विनिर्देशों, परीक्षण पद्धतियों, सफाई की प्रक्रियाओं और विसंक्रमण क्रियाओं का उपयोग किया जाएगा कि आधान, संवरण और औषधि पैकेज के अन्य संघटक उपयुक्त हैं और वे इस स्तर पर प्रतिघातक, संयोजी, आर्धशोषी, अवशोषी या बिछालन नहीं हैं अथवा उनसे विषाक्त होने का खतरा नहीं है जो औषधि की क्वालिटी या शुद्धता को तात्त्विक रूप से प्रभावित करता हो। किसी भी पुराने या प्रयुक्त आधान या संवरण का उपयोग नहीं किया जाएगा।
- 11.2 बड़ी मात्रा में आंत्रेतर की पैकिंग के लिए फार्म-फिल-सील मशीनों में प्रयुक्त प्लास्टिक की कणिकाओं का इस बारे में परीक्षण किया जाएगा कि वे जीवाणु और अतः विषालु से मुक्त हैं। यह भौतिक रसायन और जैवीय परीक्षणों सहित औषध कोष की अपेक्षाओं के अनुरूप होंगे।

- 11.3 सभी आधानों और संवरणों की, उपयोग से पूर्व, आमतुल्य जल से लिखित प्रक्रिया के अनुसार अन्तिम रूप से सफाई की जाएगी।
- 11.4 संवरणों, आधानों और डाटों का डिजाइन ऐसा होगा जिससे सफाई आसान हो और जब वे बोतलों में फिट किए जाएं तो एयर टाइट सील की जा सके।
- 11.5 यह सुनिश्चित किया जाएगा कि किसी विशिष्ट उत्पाद के लिए चुने गए आधान और संवरण ऐसे हैं कि जब वह उसके सम्पर्क में आते हैं तब वह उत्पाद में अंतर्लीन नहीं होते और उनसे उत्पाद पर प्रतिकूल प्रभाव नहीं पड़ता। संवरण और डाट ऐसी क्वालिटी के पदार्थों के होने चाहिए जिनसे उत्पाद की क्वालिटी पर प्रभाव न पड़ता हो और विपाक होने के खतरे से बचा जा सके।
- 11.6 जब भी कांच की बोतलों का उपयोग किया जाए तब सफाई के लिखित कार्यक्रम अधिकथित किए जाएंगे और उनका अनुसरण किया जाएगा। जहां बोतलें धुलाई के पश्चात् सुखाई नहीं जाती हैं वहां उनकी, यथास्थिति आमतुल्य जल या पावरेजेन से मुक्त जल से लिखित प्रक्रिया के अनुसार अन्तिम रूप से सफाई की जाएगी।
- 11.7 आंत्रतरो के व्यष्टिक आधानों और आप्थालमिक विनिर्मितियों का भरण के पश्चात् डिप्युअड लाइट से युक्त ब्लैक/वाइट बैकग्राउंड के अनुसार परीक्षा की जाएगी जिससे संदूषण और बाहरी पदार्थों से मुक्त सुनिश्चित की जा सके।
- 11.8 **कांच की बोतलें—**
- 11.8.1 कांच की बोतलों की मानकीकृत डिजाइन तर्कसंगत और मानक के अनुरूप होंगी। यू.एस.पी टाइप-I और यू.एस.पी टाइप-II कांच से बनी कांच की बोतलों का ही उपयोग किया जाएगा। कांच की बोतलों का पुनः उपयोग नहीं किया जाएगा। उपयोग से पूर्व यू.एस.पी टाइप-II की बोतलों को इस बारे में वैधकृत किया जाएगा कि वह उत्पाद के जीवनकाल की अवधि से परे विविक्त मामूरी से मुक्त है और उत्पाद के पश्चात् सांख्यिकी नमूने लेने के तरीकों का अनुसरण करते हुए नियमित रूप से मानीटरी की जाएगी।
- 11.9 **प्लास्टिक के आधान—**
- 11.9.1 बड़ी मात्रा में आंत्रतरो की पैकिंग के लिए उपयोग किए जाने हेतु पूर्वनिर्मित प्लास्टिक के आधानों को स्वचालित मशीन के माध्यम से एक ही निरंतर प्रक्रिया द्वारा घर में मोल्ड किया जाएगा।
- 11.9.2 ब्लॉइंग, भरण और सील करना (प्लगिंग) की संक्रियाएं कम से कम वर्ग 10,000 के पर्यावरण के अनुरूप करने में की जाएंगी। जहां ऐसी संक्रियाएं की जाती हैं वहां उस क्षेत्र में प्रवेश एयर लॉक की शृंखला के माध्यम से होगा। ब्लोयरम में वायु प्रदाय होगा जो 0.2 फिल्टरों से फिल्टर की जाती है। रनर्स और प्लगिंग की संक्रियाएं लेमिनार एयर फ्लो बैच के अधीन की जाएगी।
- 11.10 **रबर की डाटें—**
- 11.10.1 बड़ी मात्रा में आंत्रतरो के लिए प्रयुक्त रबर की डाटें केवल ब्रोमोब्यूटाइल रबर या क्लोरोब्यूटाइल रबर की बनी होंगी। लैकर रेपित रबर की डाटें सहित अन्य रबर की डाटों का उपयोग नहीं किया जाएगा।
- 11.10.2 रबर की डाटें भारतीय औषध कोश के चालू संस्करण में विहित विनिर्देशों के अनुरूप होंगी।
12. **प्रलेखीकरण—**
- 12.1 निर्जीवाणु उत्पादों के विनिर्माण से संबंधित विनिर्माण अभिलेखों में निम्नलिखित विवरण उपदर्शित किए जाएंगे :—
- (1) बैच निर्माण अभिलेख की क्रम संख्या
 - (2) उत्पाद का नाम
 - (3) मास्टर सूत्र अभिलेख का उल्लेख
 - (4) बैच/लाट संख्या
 - (5) बैच/लाट का आकार
 - (6) विनिर्माण आरंभ होने की तारीख और विनिर्माण पूरा होने की तारीख
 - (7) विनिर्माण की तारीख और समनुदेशित अवमान की तारीख
 - (8) विनिर्माण में ऐसे कदम की तारीख
 - (9) सभी संघटकों की क्वालिटी की श्रेणी के साथ नाम
 - (10) सभी संघटकों की मात्रा
 - (11) सभी संघटकों के लिए नियंत्रण निर्देश की संख्याएं

- (12) ब्लैंडिंग, मिक्सिंग आदि का समय और उसकी अवधि, जब भी लागू हो
- (13) विलेयन का पी गच, जब भी लागू हो
- (14) फिल्टर की अखंडता के परीक्षण के अभिलेख
- (15) तापमान और आर्द्रता के अभिलेख, जब भी लागू हो
- (16) प्लेट काउंट्स के अभिलेख, जब भी लागू हो
- (17) पायरोजेन और/या जैवीय विषाक्तता के परिणाम
- (18) आधारों में भरी गई औषधियों के वजन या मात्रा के अभिलेख
- (19) थोक निर्जीवाणुता
- (20) रिमाव परीक्षण अभिलेख
- (21) निरीक्षण अभिलेख
- (22) विसंक्रमण अभिलेख जिनके अंतर्गत ऑटोक्लेविंग, रिमाव परीक्षण अभिलेख, लदान के विवरण, तारीख, समय, अवधि, तापमान, दबाव आदि हैं
- (23) आधार धुलाई के अभिलेख
- (24) भरे हुए आधारों की कुल संख्या
- (25) प्रत्येक पत्र पर अस्वीकृत किए गए आधारों की कुल संख्या
- (26) सैद्धांतिक प्राप्ति, अनुज्ञेय प्राप्ति, और वास्तविक प्राप्ति तथा उनमें अंतर
- (27) अनुज्ञेय प्राप्ति से परे प्राप्ति में भिन्नता के लिए स्पष्टीकरण
- (28) सुसंगत विश्लेषण रिपोर्टों के निर्देश
- (29) पुनः प्रसंस्करण के व्यौरे, यदि कोई है
- (30) विभिन्न क्रियाकलाप करने वाले सभी प्रचालकों के नाम
- (31) पर्यावरणीय मानीटरी के अभिलेख
- (32) मुद्रित पैकेजिंग सामग्री के नमूने
- (33) अस्वीकृत आधारों और मुद्रित पैकेजिंग सामग्री के नाशन के अभिलेख
- (34) विनिर्माण के लिए उत्तरदायी सक्षम तकनीकी कर्मचारिवृंद के हस्ताक्षर और परीक्षण के लिए उत्तरदायी सक्षम कर्मचारिवृंद के प्रति हस्ताक्षर

टिप्पण :

- (1) उत्पाद को, भरण और परीक्षण पूरा होने के पश्चात् ही निर्मुक्त किया जाएगा।
- (2) निर्जीवाणुता, पायरोजेन, जीवाणु अंतर्विषालु परीक्षण विश्लेषण अभिलेख में रखे जाएंगे।
- (3) विधिमाम्यकरण के व्यौरे और अनुरूपण प्रयोग के अभिलेख पृथक-पृथक रखे जाएंगे।
- (4) तापमान, आर्द्रता, सूक्ष्मजैवीय डाटा आदि की तरह के पर्यावरणीय मानीटरिंग के अभिलेख रखे जाएंगे। हैपा फिल्टरों विसंक्रमकों का कालिक सेवा के अभिलेख और उपस्करों और सुविधाओं के किए गए अनुरक्षण के अभिलेख रखे जाएंगे।
- (5) छोटी मात्रा के इंजेक्शन योग्य और बड़ी मात्रा के आंत्रतरों की फिलिंग-कम-सीलिंग के लिए पृथक सुविधाएं उपलब्ध कराई जाएंगी।
- (6) कांच के आधारों और/या प्लास्टिक के आधारों में बड़ी मात्रा में आंत्रतरों के विनिर्माण के लिए पृथक सुविधाएं उपलब्ध कराई जाएंगी।
- (7) प्लास्टिक के आधारों में बड़ी मात्रा के आंत्रतरों के विनिर्माण के लिए स्वचालित (सभी संक्रियाओं सहित) फ्लो-फिल सील मशीनों को स्थापित करना उपयुक्त होगा जिनमें एक निरंतर संक्रिया होती है।

भाग 1-ख

मुखवर्ती ठोस खुराक के आकार में (गोलियाँ और कैप्सूल) विनिर्माण के लिए विनिर्दिष्ट अपेक्षाएँ

टिप्पण-भेषज उत्पादों के लिए परेषण और सामग्री हेतु अच्छी विनिर्माणकारी पद्धति की अपेक्षाओं से संबंधित इस अनुसूची के भाग 1 में दी गई साधारण अपेक्षाओं का मुखवर्ती ठोस खुराक के आकार (गोलियाँ और कैप्सूल) के विनिर्माण के लिए, आवश्यक संशोधनों सहित, चालन किया जाएगा। इन अपेक्षाओं के अतिरिक्त निम्नलिखित विनिर्दिष्ट अपेक्षाओं का भी अनुसरण किया जाएगा, अर्थात् :-

1. साधारण

1.1 शुष्क सामग्री और उत्पादों की प्रक्रिया में धूल नियंत्रण और प्रतिसंदूषण की समस्याएँ पैदा होती हैं। इन समस्याओं पर काबू पाने के लिए परेषणों और उपस्करों की डिजाइन, अनुरक्षण और उपयोग की ओर विशेष ध्यान देने की आवश्यकता है। जहाँ भी संभव हो, पर्यवर्षित धूल नियंत्रण विनिर्माणकारी प्रणालियों का उपयोग किया जाएगा।

1.2 संचालित किए जाने वाले उत्पादों के लिए उपयुक्त पर्यावरणीय दशाओं को, जहाँ भी आवश्यक हो, वातानुकूल स्थापित करके कायम रखा जाएगा। अन्य उत्पादों और संक्रियों के संदूषण से बचने के लिए स्थापित निक्षेपण बिन्दुओं के साथ प्रभावकारी वायु निष्कर्षण प्रणालियों की व्यवस्था की जाएगी। धूल को रोकने और कारखाने तथा स्थानीय पर्यावरण की सुरक्षा करने के लिए फिल्टर स्थापित किए जाएंगे।

1.3 धातु या लकड़ी के कणों द्वारा उत्पाद के पश्चात्सर्ती संदूषण के विरुद्ध सुरक्षा करने के लिए विशेष सावधानी बरती जाएगी। धातु के संसूचकों के उपयोग की सिफारिश की जाती है। लकड़ी के उपस्कर से बचना चाहिए। प्रत्येक उपयोग से पूर्व और उसके पश्चात् छीजन या टूटन के लिए आवरणों, छलनियों, छेदकों और डाइयों की जांच की जाएगी।

1.4 शुष्क उत्पाद के लिए सभी संघटकों को उपयोग से पूर्व छाना जाएगा जब तक कि निवेप सामग्री की क्वालिटी सुनिश्चित न हो जाए। ऐसा छानन सामान्यतः समर्पित क्षेत्रों से बाहर किया जाएगा।

1.5 जहाँ कमरों के बीच विशेष पर्यावरणीय दशाएँ या दबाव भिन्नताएँ उपलब्ध कराने के लिए सुविधाओं को डिजाइन किया जाता है वहाँ ऐसी दशाओं की निमित्त रूप से मानिटरी की जाएगी और उत्पादन और क्वालिटी आश्वासन विभागों की जानकारी में किसी विशेष प्राप्त परिणाम को लाया जाएगा जो उनकी तत्काल देखरेख करेगा।

1.6 किसी प्रक्रिया या पैकेजिंग उपस्कर में किसी तात्त्विक लाइन और शेष असंमृचित के विरुद्ध सावधानी बरती जाएगी। यह सुनिश्चित करने के लिए विशिष्ट सावधानी बरती जाएगी कि किसी वैक्यूम, कंप्रैस्ड एयर या वायु निष्कर्षण नोजलों को साफ रखा जाता है तथा उपस्करों के किसी कोटिंग भाग में से उत्पाद में स्नेहकों के किसी रिसाव का कोई सबूत नहीं है।

2. छानना, मिश्रण करना और कड़कापन

2.1 जब तक कि बंद प्रक्रिया के रूप में संचालित न की जाए, मिश्रण, छानन और संमिश्रण उपस्करों में धूल निष्कर्षण फिट किए जाएंगे।

2.2 छानन संक्रियाओं के पश्चात् अवशिष्टों की अवांछनीय सामग्री की उपस्थिति के साक्ष्य के लिए कालिक रूप से जांच की जाएगी।

2.3 प्रत्येक मिश्रण, संमिश्रण और सुखाने वाली संक्रिया के लिए समय, शक्ति और तापमान की दर के नाजुक संचालन पैरामीटरों को मास्टर सूत्र में विनिर्दिष्ट किया जाएगा, संक्रिया के दौरान मानिटरी की जाएगी और बैच अभिलेखों में लेखबद्ध किया जाएगा।

2.4 फ्लयूड-बैड-डायर के साथ फिट फिल्टर बैगों का, उपयोगों के बीच, उनको साफ किए बिना विभिन्न उत्पादों के लिए उपयोग नहीं किया जाएगा। कतिपय ऐसे उच्च प्रत्यायक या संवेदनशील उत्पादों, बैगों का जो एक ही उत्पाद के लिए विनिर्दिष्ट हैं, उपयोग नहीं किया जाएगा। सुखाने वाले यंत्रों में प्रवेश करने वाली वायु को फिल्टर किया जाएगा। वायु प्रवेश और निकास की बंद स्थिति के कारण सुखाने वाले यंत्र से वायु निकलते समय धूल से स्थल और स्थानीय पर्यावरण के संदूषण को रोकने के लिए कदम उठाए जाएंगे।

2.5 कणिकायन और विलेपन, विलयन ऐसी रीति में तैयार, भण्डारित और प्रयुक्त किए जाएंगे जिससे संदूषण या सूक्ष्म जैवीय वृद्धि के खतरे को कम किया जा सके।

3. कंप्रेशन (गोलियाँ)

3.1 प्रत्येक गोली कंप्रेशन मशीन में धूल प्रभावी नियंत्रण सुविधाएँ उपलब्ध होंगी और उत्पादों के आपस में मिलने से बचने के लिए उनमें लगाई जाएंगी। जब तक कि एक मा उत्पाद प्रत्येक मशीन पर तैयार नहीं किया जा रहा हो या जब तक कि कंप्रैस्ड मशीन स्वयं अपना बंद वायु नियंत्रण पर्यावरण उपलब्ध न कराती हो तब तक मशीनों को पृथक कोठरियों में स्थापित किया जाएगा।

3.2 कंप्रेशन मशीनों में सामग्री, कणिकाओं और गोलियों के आपस में मिलने को रोकने के लिए उपयुक्त वस्तुगत, प्रक्रियात्मक और लेबल लगाने की व्यवस्था की जाएगी।

3.3 गोलियों के भार में भिन्नता की मानिटरी की प्रक्रिया में यथार्थ और अंशांकित वजन नापने का उपस्कर हमेशा उपलब्ध रहेगा और उसका उपयोग किया जाएगा।

3.4 प्रत्येक कंप्रेशन को चालू करने से पूर्व और कंप्रेशन मशीन में बहु-संपीडन बिन्दुओं की दशा में पर्याप्त रूप से प्रत्येक गोली की यह सुनिश्चित करने के लिए नियत अंतरालों पर जांच की जाएगी कि उक्त गोली प्रत्येक संपीडन स्टेशन या प्रत्येक संपीडन बिन्दु से उसकी 'बनावट', 'भार अन्तर', 'विखण्डन', 'कठोरता', 'भुरभुरेपन और मोटाई' की तरह के उपलब्ध भेषजीय पैरामीटर के लिए जांच की गई है। इन परिणामों को बैच प्रलेखीकरण के भाग के रूप में लेखबद्ध किया जाएगा।

3.5 गोलियों से धूल को साफ किया जाएगा और अधिमानतः स्वचालित युक्तियों से किया जाएगा और किसी अन्य कमी के अतिरिक्त, किसी बाहरी सामग्री की उपस्थिति के लिए मानिटरी की जाएगी।

3.6 गोलियों को स्वच्छ और लेबल लगे हुए आधानों में इकट्ठा किया जाएगा।

3.7 अम्बोक्त या छटी हुई गोलियों को किसी निश्चित आधानों में 'विघटन' अलग किया जाएगा और उनकी मात्रा को बैच विनिर्माण अभिलेख में अभिलिखित किया जाएगा।

3.8 प्रक्रिया में नियंत्रण यह सुनिश्चित करने के लिए नियोजित किया जाएगा कि उत्पाद विनिर्देश के भीतर है। संपीडन के दौरान गोलियों के नमूने नियमित अन्तरालों पर लिए जाएंगे जो तीस मिनट से अधिक नहीं होंगे और उन नमूनों से सुनिश्चित किया जाएगा कि उनका उत्पादन विनिर्दिष्ट प्रक्रियाधीन विनिर्देश के अनुसार किया जा रहा है। अतिरिक्त पैरामीटरों के लिए जेम्स कि उनकी 'बनावट' भार अन्तर 'विखण्डन' 'घुलनशीलता', 'कठोरता' 'भुरभुरेपन और मोटाई' तथा स्नेहक तेल में मद्दपण और गोलियों की कालिक रूप से जांच की जाएगी।

4. विलेपन (गोलियाँ)

4.1 सुखाने के प्रयोजनों के लिए वायु प्रदत्त विलेपित कड़ारियों में गयर फिल्टर लगे होंगे और उपयुक्त क्वालिटी के होंगे। उस क्षेत्र में उपयुक्त निकास प्रणाली और पर्यावरण नियंत्रण (तापमान, आद्रता) उपायों की व्यवस्था की जाएगी।

4.2 विलेपन, धिलयन और संस्पेंशन नए रूप में तैयार किए जाएंगे और उनका ऐसी रीति में उपयोग किया जाएगा जिससे सूक्ष्मजैवीय वृद्धि के खतरे को कम किया जाएगा। उसके निर्माण और उपयोग को प्रलेखीकृत और लेखबद्ध किया जाएगा।

5. कठोर जैलेटिन कैप्सूल को भरना-

खाली कैप्सूल खोलों को "औषधि संघटक" के रूप में माना जाएगा और तदनुसार उनके साथ व्यवहार किया जाएगा। उनको ऐसी दशाओं में भण्डारित किया जाएगा जो अत्यधिक ताप और नमी के प्रभाव से उनकी सुरक्षा को सुनिश्चित करेंगे।

6. मुद्रण (गोलियाँ और कैप्सूल)

6.1 गोलियों और कैप्सूलों के किसी मुद्रण के दौरान उत्पाद के आपस में मिलने से रोकने के लिए विशेष सावधानी बरती जाएगी। जहां विभिन्न उत्पाद या एक ही उत्पाद के विभिन्न बैच एक साथ मुद्रित किए जाते हैं जहां उनकी संक्रियाएं पर्याप्त रूप से पृथक् की जाएंगी। ऐसे मुद्रण के लिए खाद्य श्रेणी के रंगों और उपयुक्त मुद्रण स्याही का उपयोग किया जाएगा।

6.2 मुद्रण के पश्चात् गोलियों और कैप्सूलों का, पैकेजिंग या विक्रय के लिए निर्मुक्त से पूर्व क्वालिटी नियंत्रण द्वारा अनुमोदन किया जाएगा।

7. पैकेजिंग (स्ट्रिप और बिल्स्टर)

7.1 जहां गोलियों और कैप्सूलों की गिनती के लिए स्वचालित मशीन का उपयोग किया जाता है वहां यह सुनिश्चित करने के लिए स्ट्रिप और बिल्स्टर पैकेजिंग उपस्कर के साथ सावधानी बरती जाएगी कि पैकेजिंग संक्रिया से सभी 'रज' गोलियों, कैप्सूलों या कॉइलों को नई पैकेजिंग संक्रिया आरम्भ करने से पूर्व हटा दिया जाता है। गोलियों और कैप्सूलों के नए बैच को हथालने से पूर्व उपस्कर की एक साथ लेखबद्ध जांच की जाएगी।

7.2 अधिलेपित गोलियों को प्रति मद्दपण के खतरे को कम करने के लिए डिजाइन किए गए उपस्कर पर पैक किया जाएगा। ऐसी पैकेजिंग किसी एकांत स्थान में की जाएगी जब प्रत्यायक गोलियों या बेटा-लैक्टम से युक्त गोलियों को पैक किया जा रहा हो।

7.3 मशीनों से आने वाले स्ट्रिप की गलत मुद्रण, फाइल में कट, गोलियों और अनुचित सील जैसी कमियों के लिए कन्वेयर बैल्ट पर निरीक्षण किया जाएगा।

7.4 व्यष्टिक पैकेजिंग स्ट्रिप्स और बिल्स्टर की अखण्डता की प्रत्येक पैकेट स्ट्रिप और बिल्स्टर की रिसाव न होने को संयुक्त करने के लिए कालिक रूप से वैक्यूम में जांच की जाएगी।

भाग 1-ग

मुख्यवर्ती द्रवों (सिरप, अक्सीर, मिश्रण और आलम्बनसूत्र) के विनिर्माण के लिए विनिर्दिष्ट अपेक्षाएं

टिप्पणी :—भेषज उत्पादों के लिए परिमरों और सामग्री के लिए अच्छी विनिर्माणकारी पद्धतियों को अपेक्षाओं से संबंधित इस अनुसूची के भाग 1 में दी गई साधारण अपेक्षाओं का, (सिरपों, अक्सीरों, मिश्रणों और आलम्बन सूत्रों) के विनिर्माण के लिए, यथा-आवश्यक संशोधनों सहित पालन किया जाएगा। इन अपेक्षाओं के अतिरिक्त निम्नलिखित विनिर्दिष्ट अपेक्षाओं का भी अनुसरण किया जाएगा, अर्थात् :—

1. भवन और उपस्कर :

1.1 परिमरों और उपस्कर का डिजाइन, विनिर्माण और अनुरक्षण इस तरह किया जाएगा कि वे मुख्यवर्ती द्रवों के विनिर्माण के लिए उपयुक्त हों। विनिर्माणकारी क्षेत्र का रेखांकन और डिजाइन प्रति संदूषण और मिलावट के खतरे को कम करने का मुकाबला करेगा।

1.2 विनिर्माणकारी क्षेत्र में डबल और एयर लाक सुविधा के माध्यम से प्रवेश होगा। यह “फ्लाई केचर” और/या “ एयर करटेन ” का उपयोग करके फ्लाई प्रूफ बनाया जाएगा।

1.3 नालियां उपयुक्त आकार की होंगी और उनमें जाली लगी होंगी तथा नालिया खुली नहीं होंगी और इस तरह से डिजाइन की गई होंगी कि वे उलटे बहाव को रोक सकें। नालियां उथली होंगी जिससे उन्हें आसानी से साफ और विमंक्रमित किया जा सके।

1.4 उत्पादन क्षेत्र प्रत्येक उत्पादन प्रक्रिया के अन्त में साफ और स्वच्छ किया जाएगा।

1.5 टैंकों, आधानों, पाइप कार्य और पम्पों को ऐसे डिजाइन और स्थापित किया जाएगा जिससे वे आसानी से साफ और स्वच्छ किए जा सकें। उपस्कर की डिजाइन ऐसी होगी कि वे अपशिष्ट रोगाणुओं की वृद्धि या प्रति संदूषण होने को रोक सकें।

1.6 ऐसे उपस्करों के भागों के लिए जो उत्पाद के सीधे सम्पर्क में आते हैं, स्टेनलैस स्टील या किसी अन्य उपयुक्त सामग्री का उपयोग किया जाएगा। कांच के उपकरणों का उपयोग कम से कम किया जाएगा।

1.7 आधानों, संवर्णों और ट्रापरों के लिए व्यवस्था ऐसी स्वचालित मशीनों की सहायता से की जाएगी जिनमें उच्च दबाव की वायु, जल और वायु जैट लगे होंगे।

1.8 प्रयुक्त फर्नीचर चिकना और धोने योग्य होगा तथा स्टेनलैस स्टील का बना होगा।

2. शुद्ध जल :

2.1 प्रयुक्त शुद्ध जल की रासायनिक और सूक्ष्मजैवीय क्वालिटी नैमित्तिक रूप से विनिर्दिष्ट की जाएगी और उसकी मानिटरी की जाएगी। सूक्ष्म जैवीय मूल्यांकन के अन्तर्गत रोगजनकों की अनुपस्थिति के लिए परीक्षण भी है और वह परिशिष्ट 12.5—आई पी 1996 के अनुसार 100 मीएफयू/मिलीमीटर से अधिक नहीं होगा।

2.2 शुद्ध जल प्रणाली के संचालन और अनुरक्षण के लिए लिखित में प्रक्रिया होंगी। पुनःचक्रण, यूवी उपचार के उपयोग, लाभ से उपचार और स्वच्छ करने वाले अभिकरणों जैसे समुचित तरीकों से रोगाणु प्रचुरोद्भव के खतरे को दूर करने के लिए सावधानी बरती जाएगी। जल प्रणाली की किसी रासायनिक मरुक्षा के पश्चात् यह सुनिश्चित करने के लिए फ्लशिंग की जाएगी कि स्वच्छ करने वाले अभिकरणों को प्रभावी रूप से हटा दिया गया है।

3. विनिर्माण करना :

3.1 विनिर्माणकारी कार्मिक उत्पाद के संदूषण को रोकने के लिए गैर-फाइबर शैडिंग वस्त्र पहनेंगे।

3.2 ऐसी सामग्री जिससे बोरियों, लकड़ी की पट्टियाँ बनाई जाती हैं, ऐसे क्षेत्र में नहीं ले जाई जाएंगी जहां उत्पाद या साफ आधानों को रखा जाता है।

3.3 भरण के दौरान उपयुक्त विलोडक का उपयोग करते हुए समुचित मिश्रक और सम्पर्शनों का उपयोग करके मिश्रण की संभावता को कायम रखने के लिए सावधानी बरती जाएगी। मिश्रण और भरण प्रक्रियाएं विनिर्दिष्ट की जाएंगी और उनकी मानिटरी की जाएगी। यह सुनिश्चित करने के लिए कि उत्पाद भरण प्रक्रिया के दौरान एक रूप में संभाग बनाया गया है, भरण प्रक्रिया के आरम्भ पर और उसके अन्त में तथा उस प्रक्रिया के बंद होने पर विशेष सावधानी बरती जाएगी।

3.4 प्राथमिक पैकेजिंग क्षेत्र में वायु पदाय होगा जो पांच माइक्रोन फिल्टरों के माध्यम से फिल्टर की जाती है। उस क्षेत्र का तापमान 25 डिग्री सेंटीग्रेड से अधिक नहीं होगा।

3.5 जब थोक उत्पाद तत्काल पैक किया जाता है तब भण्डारण की अधिकतम अवधि और भण्डारण की दशाएं मास्टर सूत्र में विनिर्दिष्ट की जाएंगी। किसी उत्पाद के थोक प्रक्रम पर भण्डारण की अवधि का अधिकतम समय विधिमान्य किया जाएगा।

भाग 1-घ

सामयिक उत्पादों जैसे बाह्य निर्मितियां (क्रीम, मरहम, पेस्ट, मिश्रण, लोशन, घोल, डस्टिंग पाउडर और ऐसे ही उत्पाद) के विनिर्माण के लिए विनिर्दिष्ट अपेक्षाएं

टिप्पण :— भेपज उत्पादों के लिए परिसरों और सामग्री के लिए अच्छी विनिर्माणकारी पद्धतियों की अपेक्षाओं से संबंधित इस अनुसूची से संबंधित इस अनुसूची के भाग 1 में दी गई साधारण अपेक्षाओं का सामयिक उत्पादों जैसे बाह्य निर्मितियां (क्रीम, मरहम, पेस्ट, मिश्रण, लोशन, घोल, डस्टिंग पाउडर और ऐसे ही उत्पाद) के विनिर्माण के लिए, यथा आवश्यक संशोधनों सहित पालन किया जाएगा। इन अपेक्षाओं के अतिरिक्त निम्नलिखित विनिर्दिष्ट अपेक्षाओं का भी अनुसरण किया जाएगा, अर्थात् :—

1. उक्त क्षेत्र में प्रवेश, जहां पर सामयिक उत्पादों का विनिर्माण किया जाता है, उपयुक्त एयर लाक के माध्यम से होगा। बाह्य एयर लाक, उपयुक्त इनसेक्टोक््यूटर्स स्थापित किए जाएंगे।
2. इस विनिर्माणकारी क्षेत्र में वायु कम से कम 20 म्यू वायु फिल्टरों के माध्यम से फिल्टर की जाएगी और वह वातानुकूलित होगा। उक्त क्षेत्र में उपयुक्त रोशनदान होंगे।
3. उक्त क्षेत्र में बैपर्स, सुगंध, धुएं और हवा में धूल के कणों को प्रभावी रूप से हटाने के लिए उपयुक्त निःशेषन प्रणाली लगी होगी।
4. प्रयुक्त उपस्कर इस प्रकार डिजाइन और अनुरक्षित किए गए होंगे जिससे कि उत्पाद को किसी बाहरी पदार्थों या स्नेहन से अकस्मात् संदूषित होने से रोक जा सकेगा।
5. प्रक्रिया उपस्कर या प्रयुक्त उपसाधनों की सफाई या उन्हें मुखाने की प्रक्रिया में चिथड़ों या डस्टों का उपयोग नहीं किया जाएगा।
6. मिश्रण करने में प्रयुक्त जल शुद्ध जल, आई पी होगा जो तांजी रूप में उबले हुए और शीतित जल से लिया जाएगा। इसके स्थान पर आमतुल जल का उपयोग किया जा सकेगा।
7. जब भी पाउडरों का उपयोग किया जाए तब उनको उपयोग से पूर्ण छाना जाएगा।
8. पेट्रोलियम जैली जैसे ग्रेस और यानों को वाष्प या विद्युत का उपयोग करने वाले जैकेटयुक्त आधानों में पृथक मिश्रण क्षेत्र में ताप दिया जाएगा।
9. उत्पादों की प्राथमिक पैकेजिंग के लिए पृथक पैकिंग खण्ड की व्यवस्था की जाएगी।

भाग 1-ड

मीटर्ड-डोज इनहेलर्स (एम डीआई) के विनिर्माण के लिए विनिर्दिष्ट अपेक्षाएं

टिप्पणी :— भेपज उत्पादों के लिए परिसरों और सामग्री के लिए अच्छी विनिर्माणकारी पद्धतियों की अपेक्षाओं से संबंधित इस अनुसूची के भाग 1 में दी गई साधारण अपेक्षाओं का मीटर्ड-डोज इनहेलर्स (एमडीआई) के विनिर्माण के लिए यथा आवश्यक संशोधनों सहित, पालन किया जाएगा। इन अपेक्षाओं के अतिरिक्त निम्नलिखित विनिर्दिष्ट अपेक्षाओं का भी अनुसरण किया जाएगा, अर्थात् :—

1. साधारण

मीटर्ड-डोज इनहेलर्स का विनिर्माण ऐसी दशाओं के अधीन किया जाएगा जो सूक्ष्म जैवीय और रोगाणुओं से संदूषण को कम से कम सुनिश्चित करेंगी। संघटकों और थोक उत्पाद की क्यालिटी का आश्वासन अधिक महत्वपूर्ण है। जहां दवाएं निर्लाम्बित स्थिति में हों वहां सम्पेशन की एकरूपता स्थापित की जाएगी।

2. भवन और सिविल संकर्म

2.1 भवन ठोस नींव पर अवस्थित होगा जिसमें दीवारों और फर्श में उपस्करों और मशीनों के संचालन के कारण क्रेक आने के खतरे को कम किया जा सके।

2.2 भवन के सभी तल अपारगम्य, चिकने और गैर-शैडिंग वाले होंगे। फर्श बिना जोड़ का और दीवारों से मटा हुआ होगा। इस ठोस निरन्तर और दीवारों से चिपकी हुई होगी। लाईट फिटिंग और एयर ग्रिल छत से चिपकी हुई होगी। ऐसी सभी सेबा लाइनें जिनके रखरखाव की आवश्यकता होती है, ऐसी रीति से तैयार की जाएंगी जिसमें उत्पादन क्षेत्र के बाहर से इन तक पहुंचा जा सके।

2.3 विनिर्माणकारी क्षेत्र कार्मिकों के लिए कपड़े बदलने के कक्षों, आधान तैयार करने के क्षेत्र, थोक निर्मित और भरण क्षेत्र, करन तीन क्षेत्र और म्प्रे परीक्षण तथा पैकिंग क्षेत्र में पृथक किया जाएगा।

2.4 द्वितीयक परिवर्तन कक्ष आपरेटों को कारखाने के कपड़ों को बदल कर विनिर्माणकारी और भरण क्षेत्र में प्रवेश करने से पूर्व विशेष विभागीय कपड़े पहनने के लिए उपलब्ध कराए जाएंगे।

2.5 संघटकों को कार्टूनों में बन्द करने के लिए, उनको धूप में प्रदर्शित से पूर्व पृथक् क्षेत्र में रखा जाएगा।

2.6 विनिर्माण के लिए प्रयुक्त नोदकों को विनिर्माणकारी क्षेत्र में वितरण प्रणाली तक 2 म्यू फिल्टरों के माध्यम से फिल्टर करके परिदत्त किया जाएगा। नोदकों के थोक आधानों को विनिर्माणकारी सुविधाओं से दूर भण्डारित किया जाएगा और उपयुक्त रूप से उनकी पहचान की जाएगी।

3. पर्यावरणीय दशाएं :

3.1 जहां उत्पाद या साफ संघटकों को अनावृत्त किया जाता है वहां उस क्षेत्र में वर्ग ग की फिल्टर्ड वायु प्रदाय की जाएगी।

3.2 विनिर्माणकारी क्षेत्र में तापमान और आर्द्रता की अपेक्षा विनिश्चित की जाएगी जो उक्त सुविधा में रखे गए उत्पाद और नोदकों की किस्म पर निर्भर करेगी। अन्य समर्थन क्षेत्र तापमान और आर्द्रता के अनुकूल स्तर से युक्त होंगे।

3.3 विनिर्माणकारी क्षेत्र और समर्थन क्षेत्रों के बीच कक्ष के दबाव में भिन्नता होगी और उक्त भिन्न दबाव पन्द्रह या स्कल्म (0.06 इंच या 1.5 मिलीमीटर वाटर गेज) से कम नहीं होगा।

3.4 पर्यावरणीय दशाओं की मानिटरी के लिए एक लिखित कार्यक्रम होगा। तापमान और आर्द्रता की रोजाना मानिटरी की जाएगी।

4. वस्त्र :

4.1 विनिर्माणकारी और भरण खण्ड में कार्मिक गैर-शेडिंग और घनी बुनी हुई सामग्री से बने एकल पीस के वस्त्र पहनेंगे। समर्थन क्षेत्रों में कार्मिक कारखाने की साफ पोशाक पहनेंगे।

4.2 विनिर्माणकारी और भरण क्षेत्रों में आपरेटों द्वारा ऐसी उपयुक्त सामग्री से बने दस्ताने पहने जाएंगे जिनका नोदकों पर कोई प्रभाव न पड़े। अधिमानतः प्रयोज्य दस्तानों का उपयोग किया जाएगा।

4.3 कार्मिकों द्वारा उपयुक्त विभागीय विनिर्दिष्ट जूतों और चर्मों का उपयोग किया जाएगा।

5. स्वच्छता :

5.1 एम डी आई विनिर्माणकारी सुविधा की स्वच्छता के लिए लिखित प्रक्रियाएं होंगी। नोदकों के अपशिष्टों को हथालने और उनके प्रक्षालन में विशेष सावधानी बरती जाएगी।

5.2 सफाई के लिए जल का उपयोग निर्बन्धित और नियंत्रित होगा। नैमित्तिक रूप से प्रयुक्त विसंक्रमक विभिन्न क्षेत्रों की सफाई के लिए उपयुक्त हैं। स्वच्छता के अभिलेख रखे जाएंगे।

6. उपस्कर :

6.1 विनिर्माणकारी उपस्कर बंद प्रणाली के होंगे। आवरक और प्रदाय लाइनें स्टेनलैस स्टील की होंगी।

6.2 उक्त विभाग में उपयुक्त जांच, भार, स्प्रे परीक्षण की मशीनें और लेबल लगाने की मशीनें उपलब्ध कराई जाएंगी।

6.3 सभी उपस्करों को उपयुक्त रूप से अंशांकित किया जाएगा और प्राप्ति पर तथा उसके पश्चात् कालिक रूप से उनका विधिमान्यकरण किया जाएगा।

7. विनिर्माण :

7.1 मैटर्ड डोज इनहेलर्स के विनिर्माण के लिए एक अनुमोदित मास्टर मूत्र के अभिलेख होंगे। तरल और गैस सभी प्रकार के नोदकों को उनमें से कड़ों को हटाने के लिए 2 μ फिल्टरों के द्वारा फिल्टर किया जाएगा।

7.2 प्राथमिक पैकिंग सामग्री को 0.2 μ फिल्टर के माध्यम से उपयुक्त रूप से फिल्टर की गई संपीड़ित वायु द्वारा उपयुक्त रूप से साफ किया जाएगा। संपीड़ित वायु की आर्द्रता आवश्यकता के अनुसार नियंत्रित की जाएगी।

7.3 बल्बों का सावधानीपूर्वक रख-रखाव किया जाएगा और कार्टूनों को बंद करने के पश्चात् भरण कक्ष में बंद आधानों में रखा जाएगा।

7.4 सम्पेशनों के लिए थोक को नियमित रूप से विलोडित किया जाएगा।

7.5 प्रक्रियाधीन नियंत्रणों के अन्तर्गत आधानों में भरी गई थोक निर्मिति के वजन की कालिक जांच करना भी है। टू शार्ट फिलिंग प्रक्रिया में (तरल भरण और उसके पश्चात् गैस भरण द्वारा) यह सुनिश्चित किया जाएगा कि वजन की सौ प्रतिशत जांच की गई है।

7.6 परीक्षण, लेबल लगाने और पैकिंग से पूर्व आधानों के रिसाव का पता लगाने के लिए विनिर्माता द्वारा स्थापित उपयुक्त अवधि के लिए भरे हुए आधानों की करन्तीन की जाएगी।

8. प्रलेखीकरण :

8.1 नैमित्तिक अच्छी विनिर्माणकारी पद्धतियों के प्रलेखीकरण के अतिरिक्त विनिर्माण अभिलेखों में निम्नलिखित अतिरिक्त जानकारी दर्शित की जाएगी :—

- (1) विनिर्माणकारी क्षेत्र में तापमान और आर्द्रता
- (2) निर्मिति का कालिक भरा हुआ बजन
- (3) आन लाइन चैक बेइंग के दौरान अस्वीकृतियों के अभिलेख
- (4) स्प्रे परीक्षण के दौरान अस्वीकृति के अभिलेख।

भाग 1-च

सक्रिय भेषज संघटकों (थोक औषधियों) के विनिर्माण के लिए परिसरों, संयंत्र और सामग्री की विनिर्दिष्ट अपेक्षाएं

टिप्पण :— भेषज उत्पादों के लिए परिसरों और सामग्री के लिए अच्छी विनिर्माणकारी पद्धतियों की अपेक्षाओं से संबंधित इस अनुसूची के भाग 1 में दी गई साधारण अपेक्षाओं का सक्रिय भेषज संघटकों के (थोक औषधियों) निर्माण के लिए, यथा आवश्यक संशोधनों सहित, पालन किया जाएगा। इन अपेक्षाओं के अतिरिक्त निम्नलिखित विनिर्दिष्ट अपेक्षाओं का भी अनुसरण किया जाएगा, अर्थात् :—

1. भवन और सिविल संकर्म—

1.1 भाग 1 में अन्तर्विष्ट भवन से संबंधित साधारण अपेक्षाओं के अतिरिक्त अनिवार्य प्रतिक्रियाओं, बेटा-लेकटम एंटी बायोटिक और सटैराइड्स तथा सटैराइडल हारमोनस/साइटो टॉक्सिक पदार्थों के विनिर्माण के लिए सक्रिय भेषज संघटक सुविधाएं सीमित क्षेत्र में उपलब्ध कराई जाएंगी जिससे विनिर्माण के अन्य औषधियों से संदूषण को रोका जा सके।

1.2 औषधियों के निर्माण के अन्तिम प्रक्रम पर जैसे आइसोलेशन/फिल्टरेशन ड्राइंग/मिलिंग/शीथिंग और पैकिंग संक्रियाएं एयर फिल्टरेशन प्रणालियों के साथ उपलब्ध कराई जाएंगी जिनमें प्री फिल्टर और अन्तिम पांच माइक्रोल फिल्टर सम्मिलित हैं। वायु जनित संदूषण को नियंत्रित करने के लिए प्रति घंटे वायु परिवर्तन की पर्याप्त संख्या के साथ एयर हैंडलिंग प्रणालियां या कोई अन्य उपयुक्त प्रणाली उपलब्ध कराई जाएगी, जहां अपेक्षित हो, सभी संक्रियाओं के लिए आद्रता/तापमान नियंत्रित किया जाएगा।

1.3 उत्पादन क्षेत्रों में वायु प्रदाय पर, जहां उचित हो, एयर फिल्टरेशन प्रणालियों का जिनमें प्री-फिल्टर और वर्ल्डी कुलेट मैटर एयर फिल्टर सम्मिलित हैं, उपयोग किया जाएगा। यदि उत्पादन क्षेत्र में वायु को पुनः परिचालित किया जाता है तो उत्पादन से उड़ते हुए धूल के कणों के पुनः परिचालन को नियंत्रित करने के लिए उपाय किए जाएंगे। ऐसे क्षेत्रों में जहां उत्पादन के दौरान वायु संदूषण होता है, संदूषणों को नियंत्रित करने के लिए पर्याप्त निःप्रेषण प्रणाली होगी।

1.4 वायुलर गृह के लिए अनुलग्नक क्षेत्र की व्यवस्था की जाएगी। ऊष्म विनिमय, चिलिंग वर्कशाप, भण्डार और गैस के प्रदाय की तरह उपयोग के सेवा क्षेत्रों की व्यवस्था की जाएगी।

1.5 विनिर्दिष्ट निर्मितियों के लिए जैसे निर्जीवाणु उत्पादों के विनिर्माण और कतिपय एंटी-बायोटिक, हारमोनस, साइको-टॉक्सिक और आनकोलाजी के विनिर्माण के लिए पृथक् अनुलग्नक क्षेत्रों की डिजाइन की जाएगी। निर्जीवाणु सक्रिय भेषज संघटकों की अपेक्षाएं ऐसी विनिर्मितियों के लिए अपेक्षित सुविधाओं के समान होंगी जो अणुतित रूप से भरी जाएंगी।

2. निर्जीवाणु उत्पाद—

अणुतित रूप से भरे जाने वाले निर्जीवाणु सक्रिय भेषज संघटकों को उस प्रक्रम के लिए निर्मिति के रूप में माना जाएगा जहां पर प्रक्रिया क्रस्टलाइजेशन, लिओफिलाइजेशन, फिल्टरेशन आदि जैसी क्रियाओं की मांग करती है। अणुतित रूप से भरी जाने वाली निर्मितियों को लागू होने वाली सभी शर्तें ऐसे निर्जीवाणु सक्रिय भेषज संघटक के निर्माण के लिए आवश्यक संशोधनों सहित लागू होंगी जिनमें फिल्टरेशन, क्रस्टलाइजेशन, और लिओफिलाइजेशन जैसे प्रक्रम अन्तर्वर्तित होते हैं।

3. उपयोगिताएं/सेवाएं—चिलिंग संयंत्र, वायुलर, हीट एक्सचेंजर, वैक्यूम और गैस भण्डारण संवरण जैसे उपकरणों की ऐसे गलत कृत्यों या संदूषण को रोकने के लिए उपयुक्त अन्तरालों पर सेवा, सफाई, स्वच्छता और अनुरक्षण किया जाएगा, जो औषध उत्पाद की सुरक्षा, पहचान, मजबूती, क्वालिटी या शुद्धता में हस्तक्षेप कर सकता है।

4. उपस्कर की डिजाइन, आकार और अवस्थिति—

4.1 किसी सक्रिय भेज संघटक के विनिर्माण, प्रसंस्करण, पैकिंग या धारण में प्रयुक्त उपस्कर समुचित डिजाइन, पर्याप्त आकार का और उपयुक्त रूप से अवस्थित होगा जिससे उसके आशयित उपयोग के लिए और उसकी सफाई और अनुरक्षण के लिए सक्रियाओं को सुकर बनाया जा सके।

4.2 यदि विभिन्न मध्यवर्तियों के लिए उपस्कर का उपयोग किया जाता है और यदि जहाँ एक उत्पाद से दूसरे उत्पाद को साफ करना विशिष्ट महत्वपूर्ण है किसी विनिर्दिष्ट प्रकार के उपस्कर की सफाई करना कठिन है तो उपस्कर को किसी विशिष्ट मध्यवर्ती या सक्रिय भेज संघटक को समर्पित करना आवश्यक हो सकेगा।

4.3 सफाई के तरीकों, अपमार्जकों और सफाई के स्तरों का चयन परिभाषित और न्यायोचित किया जाएगा। सफाई के अभिकर्मकों का खय (अर्थात् विलायकों का) निम्नलिखित बातों पर निर्भर करेगा :—

- (क) कच्ची सामग्री, मध्यवर्तीय, पुरागामियों, अपकर्ष उत्पादों और समावयवों के अपशिष्टों को हटाने के लिए सफाई अभिकर्मकों की स्थायित्वता,
- (ख) क्या सफाई अभिकर्मक स्वयं अपशिष्ट छोड़ते हैं,
- (ग) मैन्ट्रीफ्लयूज, फिल्टरेशन, ड्राई फ्ल्यूड, बैड ड्रायर, रोटोकान, प्रोटोन ड्रायर, वैक्यूम ड्रायर, फ्रिट मिल, मल्टी मिल/जेट मिल, मीक्रीटर्म जैंग आकार काटने के उपस्कर की र्मनिर्माण की सामग्री के साथ प्रतिसपर्धा।
- (घ) अन्तिम सफाई में मध्यवर्ती या सक्रिय भेज संघटक की अनुपस्थिति के लिए परीक्षण।

4.4 उपस्कर की जिसके अन्तर्गत सक्रिय भेज संघटक के विनिर्माण, प्रसंस्करण, पैकिंग या धारण करने में प्रयुक्त औजार भी हैं, सफाई और अनुरक्षण के लिए स्थापित तथा अनुसरण किए जाने के लिए लिखित प्रक्रियाएं होंगी। इन प्रक्रियाओं के अन्तर्गत निम्नलिखित प्रक्रियाएं होंगी किन्तु ये उन तक ही सीमित नहीं होंगी :

- (क) उपस्कर की सफाई और अनुरक्षण के लिए उत्तरदायी समनुदेशन;
- (ख) जहाँ उपयुक्त स्वच्छता कार्यक्रम हैं, उन सहित अनुरक्षण और सफाई कार्यक्रमों की अनुसूची;
- (ग) ऐसे उपस्कर की सफाई और अनुरक्षण करने में प्रयुक्त, जिसके अन्तर्गत उचित सफाई और अनुरक्षण को सुनिश्चित करने के लिए उपस्कर के प्रत्येक भाग को जोड़ने और उसे पुनः जोड़ने के लिए अनुदेश हैं, प्रणालियों और सामग्री का पूर्ण विवरण;
- (घ) पूर्ववर्ती बैच की पहचान को हटाना या उसका अभिलोपन;
- (ङ) साफ उपस्कर का उपयोग से पूर्व संदूषण से संरक्षण;
- (च) उपयोग से ठीक पूर्व सफाई के लिए उपस्कर का निरीक्षण;
- (छ) उन अधिकतम समयों को स्थापित करना जो सक्रियाओं के पूरा होने और उपस्कर की सफाई करने के बीच तथा सफाई और उपस्कर के पुनः प्रयोग के बीच व्यतीत हो सकते हैं।

4.5 उपस्कर की, संदूषण और घटिया सामग्री या संदूषकों के उभमें चले जाने को रोकने के लिए उत्तरवर्ती बैचों के बीच साफ किया जाएगा।

4.6 जैसे ही अन्तिम शुद्ध सक्रिय भेज संघटक की प्रसंस्करण प्रक्रिया अन्तिम प्रक्रम पर पहुंचती है वैसे ही यह सुनिश्चित करना आवश्यक है कि बैचों के बीच आकस्मिक रूप से एक दूसरे पर चढ़ जाने से स्थापित अशुद्धता प्रोफाइल पर प्रतिकूल प्रभाव नहीं पड़ता है। तथापि इससे सामान्यतः जैविक सक्रिय भेज संघटक के लिए अच्छी बात नहीं है जहाँ एक से अधिक प्रसंस्करण क्रियाएं अशुद्धि रूप से एक साथ की जाती हैं और जहाँ बैचों के बीच उपस्कर को साफ और स्वच्छ करना आवश्यक है।

5. प्रक्रियाधीन नियंत्रण—

5.1 रासायनिक अभिक्रियाओं के लिए प्रक्रियाधीन नियंत्रणों के अन्तर्गत निम्नलिखित हो सकते हैं :—

- (क) अभिक्रिया का समय या अभिक्रिया का पूरा होना;
- (ख) अभिक्रिया की पूर्ण बनावट, स्पष्टतः पूर्णतः, या विलियनों का पी एच;
- (ग) अभिक्रिया तापमान;
- (घ) अभिकारकों का केन्द्रीकरण;
- (ङ) उत्पाद की कसौटी या शुद्धता;
- (च) प्रक्रिया के पूरा होने की टा एल सी (किसी अन्य माधन) विनिर्दिष्ट अपेक्षाओं द्वारा जांच।

5.2 त्वन्तुगत संक्रियाओं के लिए प्रक्रियाधीन नियंत्रण के अन्तर्गत निम्नलिखित हो सकेंगे :—

- (क) घनाघट और रंग,

- (ख) सम्मिश्रण की एकरूपता,
- (ग) प्रक्रिया का तापमान,
- (घ) विलयन का मांद्रण,
- (ङ) प्रक्रिया की दर या समय,
- (च) संघटक के आकार का विश्लेषण,
- (घ) थोक/टेप का घनत्व,
- (ड) पी एच का निर्धारण,
- (च) आर्द्रता के तत्व।

6. उत्पाद आधान और संबरण—

6.1 सभी आधान और संबरण औषध कोष और किसी अन्य अपेक्षा का पालन करेंगे और वे नमूना लेने की पद्धति, नमूने के आकार, विनिर्देश परीक्षण की पद्धति, सफाई की प्रक्रिया तथा स्वच्छता की प्रक्रियाओं का, जब भी इंगित किया जाए, यह सुनिश्चित करने के लिए उपयोग किया जाएगा कि आधान संबरण और औषधि के अन्य संघटक अंग इस सीमा तक प्रतिघातक, संयोजी, अधिशोषी, विक्षालन के योग्य नहीं हैं जो औषधि की क्वालिटी या शक्ति का महत्वपूर्ण रूप से प्रभावित करते हैं।

6.2 औषधि उत्पाद आधानों का, जब भी उचित हो, पुनः परीक्षण या पुनः जांच की जाएगी और उसका अनुमोदन किया जाएगा या उन्हें नकारा जाएगा और उनके ऐसे विनिर्माण या प्रसंस्करण संचालनों में उपयोग को रोकने के लिए डिजाइन की गई करन्ताइन प्रणाली के अधीन पहचान की जाएगी और उनका नियंत्रण किया जाएगा जिसके लिए ये अनुपयुक्त हैं।

6.3 आधान बंद करने की प्रणाली भंडार/परिवहन में बाहरी तत्वों के विरुद्ध पर्याप्त संरक्षण प्रदान करेगी और ऐसे उपयोग के विरुद्ध भी संरक्षण प्रदान करेगी जिसमें सक्रिय औषध संघटक का ह्रास या संदूषण हो सकता है।

6.4 जहां सक्रिय औषध संघटक की प्रकृति से यह संकेत मिलता है वहां थोक आधानों और संबरणों को यह सुनिश्चित करने के लिए साफ और स्वच्छ किया जाएगा कि वे अपने आशयित उपयोग के लिए उपयुक्त हैं।

6.5 आधानों पर सहज दृश्य स्थान पर उत्पाद का नाम अंकित किया जाएगा और निम्नलिखित की बाबत अतिरिक्त जानकारी भी अंकित की जाएगी

- (क) यदि विनिर्दिष्ट है तो क्वालिटी और मानक,
- (ख) विनिर्माण अनुज्ञापित संख्या, बैच संख्या, औषधि मास्टर फाइल सं.;
- (ग) विनिर्माण की तारीख और समाप्ति की तारीख, यदि विनिर्दिष्ट हो;
- (घ) आधान के व्ययन के लिए ढंग (लेबल वर्गीकरण को इंगित करें),
- (ङ) भंडार की दशाएं, यदि विनिर्दिष्ट हों और विनिर्माता का नाम और पता, यदि उपलब्ध हो।

भाग II

संयंत्र और उपस्कर की अपेक्षाएं

1. बाह्य निर्मितियां—'बाह्य निर्मितियां' के अर्थात् मरहम, मिश्रण, लोशन, घोल, पेस्ट, क्रीम, ड्रिस्टिंग पाउडर और बाह्य उपयोग के लिए उपयोग में लाए जाने वाले ऐसे ही उत्पादों के, जो भी लागू हों, विनिर्माण के लिए निम्नलिखित उपस्कर की सिफारिश की जाती है, अर्थात् :—

- (1) मिक्सिंग और भंडारण टैंक (स्टेनलेस स्टील)
- (2) जैकैटैड केटली (वाष्प, गैस या विद्युत् द्वारा गर्म की जाने वाली)
- (3) मिक्सचर (विद्युत् द्वारा चालित)
- (4) अस्थिर मिक्सचर
- (5) कोलाइड मिल या उपयुक्त मिश्रक
- (6) ट्रिपल रोलर मिल या मरहम मिल
- (7) द्रव पदार्थ को भरने वाला उपस्कर (विद्युत् द्वारा चालित)
- (8) जार या ट्यूब को भरने वाला उपस्कर (विद्युत् द्वारा चालित)

क्षेत्र—मूल अधिष्ठापन के लिए तीस वर्गमीटर और अनुषंगी क्षेत्र के लिए 10 वर्गमीटर के न्यूनतम क्षेत्र की सिफारिश की जाती है।

2. **मुखवर्ती द्रव निर्मितियाँ**—मुखवर्ती/आंतरिक उपयोग की निर्मितियाँ अर्थात् सीरण, एलिक्ट्रायर, मिश्रण और संप्रेशन, जो भी लागू हों, के विनिर्माण के लिए निम्नलिखित उपस्कर की सिफारिश की जाती है, अर्थात् :—

- (1) मिक्सिंग और भंडारण टैंक (स्टेनलैस स्टील)
- (2) जेकैटेड कैटली (वाष्प, गैस या विद्युत द्वारा गर्म की जाने वाली)
- (3) मुयाल बिलोडक (विद्युत द्वारा चालित)
- (4) कोलाइड मिल या उपयुक्त मिश्रक (विद्युत द्वारा चालित)
- (5) उपयुक्त फिल्टरेशन उपस्कर (विद्युत द्वारा चालित)
- (6) अर्ध स्वचालित/स्वचालित द्रव भरण मशीन,
- (7) फिल्म रोधी केण सीलिंग मशीन,
- (8) ग्ल आम्बन इकाई या डायोनाइजर
- (9) स्पष्टतः परीक्षण, निरीक्षण इकाइयाँ।

क्षेत्र—मूल अधिष्ठापन के लिए पचास वर्गमीटर और अनुषंगी क्षेत्र के लिए 10 वर्गमीटर के न्यूनतम क्षेत्र की सिफारिश की जाती है।

3. **गोलियाँ**—प्रभावी संचालन के लिए गोलियों के उत्पादन विभाग को चार विभिन्न और पृथक् खंडों में विभाजित किया गया है जो इस प्रकार हैं—

- (क) मिक्सिंग, ग्रैनुलेशन और ड्राइंग खंड,
- (ख) टेबलेट कंप्रेशन खंड,
- (ग) पैकेजिंग खंड, (जहाँ भी अपेक्षित हो, स्ट्रिप/ब्लिस्टर मशीन)
- (घ) विलेपन खंड, (जहाँ भी अपेक्षित हो)

3.1 उपरोक्त खंडों में से प्रत्येक खंड में कंप्रैस्ड गोलियाँ और हाइपोडर्मिक गोलियों के विनिर्माण के लिए निम्नलिखित विद्युत चालित उपस्कर की सिफारिश की जाती है :—

- (क) ग्रैनुलेशन-कम-ड्राइंग मेकेशन,
 - (1) डिस्टेंटीग्रेटर और स्फिटर,
 - (2) पाउडर मिक्सचर,
 - (3) मास मिक्सचर/प्लानेटरी मिक्सचर/रेपिड मिक्सचर,
 - (4) ग्रैनुलेटर (गैर-दोलायमान किस्म का)
 - (5) थर्मोस्टेटिकली नियंत्रित गरम वायु की भट्ठी आर उसका माथ द (अभिमानत दाली पर रखी हुई)। फ्लूयूट बड ड्रायर
 - (6) भारतालक मशीन

(ख) संपीड़न खंड—

- (1) टेबलेट संपीड़न मशीन, एकल/बहु/पंच/पूर्णनी
- (2) पंच और डाइयाँ के भंडारण के लिए केबिनेट
- (3) टेबलेट डीन्डस्टर
- (4) टेबलेट संगणक (जहाँ लागू हो)
- (5) टेबलेट निरीक्षण यन्त्र/बेस्ट
- (6) विघटन परीक्षण यंत्र
- (7) प्रक्रियाधीन परीक्षण उपस्कर जैसे एकल, पेन, इलेक्ट्रॉनिक बलेंस, कठोरता परीक्षक, सूक्ष्मर्यता और अक्षर्य रन परीक्षण यंत्र।
- (8) वातानुकूलन और निः आर्द्रकरण व्यवस्था (जहाँ आवश्यक हो)

3.2 टैब्लेटिंग खंड धूल और उड़ते हुए कणों से मुक्त होगा और वातानुकूलित होना चाहिए। इस प्रयोजन के लिए प्रत्येक टैब्लेट मशीन को कंठरियों में पृथक् रखा जाएगा और उसे वैक्यूम धूल संग्रहक या निःशेषन प्रणाली से जोड़ा जाएगा।

(ग) पैकेजिंग खंड—

- (1) स्ट्रिप/ब्लिस्टर पैकेजिंग मशीन
- (2) रिसाब परीक्षण यंत्र (वैक्यूम प्रणाली)
- (3) वातानुकूलन और निःआर्द्रकरण व्यवस्था (जहां लागू हो)।

क्षेत्र—अविलेपित गोलियों के लिए मूल अधिष्ठापन के लिए साठ वर्गमीटर और अनुपंगी क्षेत्र के लिए बीस वर्गमीटर के न्यूनतम क्षेत्र की सिफारिश की जाती है।

(घ) विलेपन खंड—

- (1) आवरणयुक्त कैंटली (विलेपन प्रलंबन तैयार करने के लिए, वाष्प, गैस या विद्युत से गरम की गई)
- (2) विलेपन पैन (स्टेनलैस स्टील)
- (3) पालिशिंग पैन जहां लागू हो
- (4) निःशेषन प्रणाली (वैक्यूम धूल संग्रहक सहित)
- (5) वातानुकूलन और निःआर्द्रकरण व्यवस्था
- (6) भारतोलक

3.3 विलेपन खंड को धूलमुक्त बनाया जाएगा जिसमें विलायक वाष्पण के परिणामस्वरूप आधिक्य पाउडर और सुगंधकों को हटाने के लिए उपयुक्त निःशेषन प्रणाली लगी होगी।

क्षेत्र—मूल अधिष्ठापन के लिए विलेपन खंड हेतु तीस वर्गमीटर और अनुपंगी क्षेत्र के लिए दस वर्गमीटर के न्यूनतम अतिरिक्त क्षेत्र की सिफारिश की जाती है।

औषधियों के पैनसिलिन समूह के लिए मिश्रण, सम्मिश्रण करने, सुखाने, टैब्लेट संपीड़न, विलेपन और पैकेजिंग के लिए पृथक् क्षेत्र और उपस्कर उपलब्ध कराया जाएगा जैसा कि ऊपर इंगित किया गया है। ऐसी संक्रियाओं की दशा में जिसमें धूल उड़ते हुए कण अंतर्बलित होते हैं, प्रतिसंदूषण को रोकने के लिए सावधानी बरती जाएगी।

3.4 हाइपोडर्मिक गोलियों का विनिर्माण एक पृथक् वातानुकूलित कक्ष में अपूर्णित दशाओं के अधीन किया जाएगा जिसकी दीवारें और चिकनी आंग धुलाई योग्य होंगी। ग्रेनुलेशन, टैब्लेटिंग और पैकेजिंग इसी कक्ष में की जाएगी।

3.5 चुदबुदी (एकरबेसैंट) और घुलनशील/विक्षेपणीय गोलियों का विनिर्माण वातानुकूलित और निःआर्द्रकृत क्षेत्र में किया जाएगा।

4 पाउडर—पाउडर के विनिर्माण के लिए निम्नलिखित उपस्कर की सिफारिश की जाती है, अर्थात् :—

- (1) अबखंडक
- (2) मिक्मचर (विद्युत द्वारा चालित)
- (3) सिफ्टर
- (4) स्टेनलैस स्टील के उपयुक्त आकार के पात्र और कलछियां
- (5) भरण उपस्कर (विद्युत द्वारा चालित)
- (6) भारतोलन।

ऐसी संक्रिया की दशा में जिसमें परिष्कृत पाउडर के उड़ते हुए कण अन्तर्यलित हैं, उपयुक्त निःशेषन प्रणाली उपलब्ध कराई जाएगी। कर्मकारों का सक्रियता के दौरान उपयुक्त मास्क उपलब्ध कराए जाएंगे।

क्षेत्र—मूल अधिष्ठानों के लिए तीस वर्गमीटर के न्यूनतम क्षेत्र की सिफारिश की जाती है। जहां वास्तविक सम्मिश्रण इस सूत्र के आधार पर किया जाता है वहां उस प्रयोजन के लिए अतिरिक्त कक्ष उपलब्ध कराया जाएगा।

5. कैप्सूल—कैप्सूलों के विनिर्माण के लिए ऐसे पृथक् कक्ष क्षेत्र की व्यवस्था की जाएगी जो उपयुक्त रूप से वातानुकूलित हो और एयर लाब व्यवस्था से युक्त हो। कठोर जिलेटिन कैप्सूलों को भरने के लिए निम्नलिखित उपस्कर की सिफारिश की जाती है, अर्थात् :—

- (1) मिक्मिंग और ब्लैंडिंग उपस्कर (विद्युत या शक्ति से चालित)
- (2) कैप्सूल भरण इकाइयां (अधिमानतः अर्धस्वचालित या स्वचालित भरण मशीनें)
- (3) कैप्सूल संगणक (जहां लागू हो)

- (4) वातानुकूलन और निः आर्द्रकरण व्यवस्था (अधिमानतः केन्द्रीय रूप से वातानुकूलित और निः आर्द्रकरण प्रणाली)।
- (5) भारतोलक
- (6) बिखण्डन परीक्षण यंत्र
- (7) कैप्सूल पालिशिंग उपस्कर

पैनसिलिन और गैर-पैनसिलिन खण्डों के लिए पृथक् उपस्कर, भरण और पैकेजिंग क्षेत्र उपलब्ध कराए जाएंगे। ऐसी संक्रियाओं की दशा में जिनमें परिष्कृत पाउडर के उड़ते हुए कण अन्तर्बलित हैं, एक उपयुक्त निःशेषन प्रणाली की व्यवस्था की जाएगी। विनिर्माण और भरण वातानुकूलित क्षेत्रों में किया जाएगा। कक्ष निःआर्द्रत होगा।

क्षेत्र—पैनसिलिन और गैर-पैनसिलिन खण्ड के लिए, अलग-अलग भल अधिष्ठापन के लिए पच्चीस वर्गमीटर और अनुषंगी क्षेत्र के लिए दस वर्गमीटर के न्यूनतम क्षेत्र की सिफारिश की जाती है।

6. **शल्य-पट्टियाँ**—अवशोषक सूती/ऊनी से भिन्न शल्य पट्टियों के विनिर्माण के लिए निम्नलिखित उपस्कर की सिफारिश की जाती है, अर्थात्:

- (1) रोलिंग मशीन
- (2) ट्रिमिंग (कतरन मशीन)
- (3) कटिंग उपस्कर
- (4) गोंज के लिए फोल्डिंग और प्रैसिंग मशीन
- (5) औषध मिश्रित पट्टियों के प्रसंस्करण के लिए मिक्सिंग टैंक
- (6) हाट एयर ड्राइ ओवन
- (7) वाष्प विसंक्रमक या शुष्क ताप विसंक्रमक अथवा अन्य उपयुक्त उपस्कर
- (8) विभिन्न संक्रियाओं के लिए कार्य करने की मेजें (बेंचें)

क्षेत्र—मूल अधिष्ठापन के लिए तीस वर्गमीटर के न्यूनतम क्षेत्र की सिफारिश की जाती है। उस दशा में जिसमें औषध मिश्रित पट्टियों का विनिर्माण किया जाता है, तीस वर्गमीटर के न्यूनतम क्षेत्र के एक और अन्य कक्ष की व्यवस्था की जाएगी।

7. **ऑपथालमिक निर्मितियाँ**—ऑपथालमिक निर्मितियों के विनिर्माण के लिए ऐसे पृथक् बंद क्षेत्र की व्यवस्था की जाएगी जिसमें एयर लाक व्यवस्था हो। आई-आयनमेंट, आई लोशन और बाहरी उपयोग के लिए अन्य निर्मितियों के अपूर्ण दशाओं में विनिर्माण के लिए निम्नलिखित उपस्कर की सिफारिश की जाती है, अर्थात् :—

- (1) थर्मोस्टेटिकली नियंत्रित गर्म वायु की भट्ठी (अधिमानतः दोहरे मिरों की)
- (2) आवरण युक्त कैटली/स्टेनलैस स्टील के टैंक (वाष्प, गैस या विद्युत द्वारा गर्म किए गए)
- (3) स्टेनलैस स्टील के मिक्सिंग और भण्डारण टैंक/प्लानेटरी मिक्सर।
- (4) कोलाइड मिल या आयनमेंट मिल
- (5) द्यूब भरण और क्रिमिंग उपस्कर (अर्धस्वचालित या स्वचालित भरण मशीन)
- (6) द्यूब साफ करने का उपस्कर (एयर जेंट किस्म का)
- (7) द्यूब धुलाई और उसे सुखाने का उपस्कर
- (8) स्वचालित वाइल धुलाई मशीन
- (9) वाइलों को सुखाने की भट्ठी
- (10) रबड़ डाट धुलाई मशीन
- (11) सिल्टर्ड ग्लास फनल, सीट्ज फिल्टर या फिल्टर कैंडल (अधिमानतः काटेरेज और मैम्ब्रेन फिल्टर)

- (12) द्रव भरण उपस्कर (अर्धस्वचालित या स्वचालित भरण मशीनें)
- (13) आटोकलैब (अधिमानत: बेंटीलेटर आटोकलैब)
- (14) वातानुकूल और नि:आर्द्रकरण व्यवस्था (अधिमानत: केन्द्रीय रूप से वातानुकूलित और नि: आर्द्रकरण प्रणाली)
- (15) लेमिनार एयर फ्लां इकाइयां

क्षेत्र-मूल अधिष्ठापन के लिए पच्चीस वर्गमीटर और अनुपंगी क्षेत्र के लिए दस वर्गमीटर के न्यूनतम क्षेत्र की सिफारिश की जाती है। विनिर्माण और भरण अपूर्णित दशाओं में वातानुकूलित क्षेत्रों में किया जाएगा। यदि एंटी वायोटिक्स से अन्तर्विष्ट निर्मितियों का विनिर्माण किया जाता है तो कक्षाओं को, जैसा आवश्यक हो, नि:आर्द्रत किया जाएगा।

8. **पैसरीज और सपोजिटरीज**—(i) पैसरीज और सपोजिटरीज के विनिर्माण के लिए निम्नलिखित उपस्कर की सिफारिश की जाती है, अर्थात् :—

- (1) मिक्सिंग और पोरिंग उपस्कर
- (2) मौलिंग उपस्कर
- (3) भारतोलन युक्तियां

क्षेत्र-मूल अधिष्ठापन के लिए पच्चीस वर्गमीटर के न्यूनतम क्षेत्र की सिफारिश की जाती है।

(ii) ग्रेनुलेशन और संपीडन द्वारा निर्मित की गई पैसरीज की दशा में यदि अनुज्ञप्तिधारी के पास टैब्लेट खण्ड नहीं हैं तो "टैब्लेट की मद 3" के अधीन यथा इंगित अपेक्षाएं उपलब्ध कराई जाएंगी।

9. **इनहैलर्स और वाइट्रेला**—इनहैलर्स और वाइट्रेला के विनिर्माण के लिए निम्नलिखित उपस्कर की सिफारिश की जाती है, अर्थात् :—

- (1) मिक्सिंग उपस्कर
- (2) औषध के माप के लिए क्रमबद्ध परिदान उपस्कर
- (3) सीलिंग उपस्कर

क्षेत्र-मूल अधिष्ठापन के लिए बीस वर्गमीटर के न्यूनतम क्षेत्र की सिफारिश की जाती है।

10. **औषधियां और भेषजिक रासायनों की पुनः पैकिंग**—औषधियों और भेषजिक रासायनों की पुनः पैकिंग के लिए निम्नलिखित उपस्कर की सिफारिश की जाती है, अर्थात् :—

- (1) पाउडर बिखण्डक
- (2) पाउडर सिफ्टर (विद्युत द्वारा चालित)
- (3) स्टेनलैस स्टील की कलकियां और उपयुक्त आकार के पात्र
- (4) भारतोलन और मापन उपस्कर
- (5) भरण उपस्कर (अर्ध/स्वचालित मशीन)
- (6) विद्युत सीलिंग मशीन

क्षेत्र-मूल अधिष्ठापन के लिए पैंतीस वर्गमीटर के न्यूनतम क्षेत्र की सिफारिश की जाती है। ऐसी संक्रिया की दशा में जिसमें परिष्कृत पाउडर के उड़ते हुए कण अन्तर्चलित हैं, उपयुक्त नि:शेषन प्रणाली की व्यवस्था की जाएगी।

11. **आंत्रेतर निर्मितियां**—कांच के और प्लास्टिक आधारों में आंत्रेतर निर्मितियों के (छोटी मात्रा में इंजेक्शन लगाए जाने योग्य और बड़ी मात्रा के आंत्रेतर) विनिर्माण के लिए संपूर्ण संक्रिया को निम्नलिखित 3.1 के क्षेत्रों/कक्षाओं में विभाजित किया जा सकेगा, अर्थात् :—

11.1 कांच के आधारों में आंत्रेतर निर्मितियां—

- (1) जल प्रबन्धन क्षेत्र—इसके अन्तर्गत जल उपचार और भण्डार भी है।
- (2) आधान और संवरण निर्मिति क्षेत्र—इसके अन्तर्गत संपुटको, वाइल्स, बोतल और संवरणों धुलाई और उनको सुखाना है।
- (3) सोल्यूशन निर्मिति क्षेत्र—इसके अन्तर्गत सोल्यूशन की निर्मिति और फिल्टरेशन है।
- (4) फिलिंग, कैपिंग और सीलिंग क्षेत्र—इसके अन्तर्गत संपुटकों को भरना और उनको सील करना तथा/या वाइल्स और बोतलों को भरना, कैपिंग और सील करना है।
- (5) विसंक्रमण क्षेत्र
- (6) करन्टाइन क्षेत्र

(7) चाक्षुष निरीक्षण क्षेत्र

(8) पैकेजिंग क्षेत्र

ऊपर वर्णित विभिन्न क्षेत्रों के लिए निम्नलिखित उपस्कर की सिफारिश की जाती है, अर्थात् :—

(क) जल प्रबन्धन क्षेत्र,—

- (1) डी-आयोनाइज्ड जल उपचार इकाई
- (2) आसवन (ताप विनियम के साथ बहु कालम) इकाई
- (3) थर्मोस्टैटिकली नियंत्रित जल भण्डारण टैंक
- (4) अन्तरण पम्प
- (5) जल को उपयोग करने वाले क्षेत्रों में ले जाने के लिए स्टेनलैस स्टील की लाइनें ।

(ख) आधान और संवरण निर्मित क्षेत्र,—

- (1) स्वचालित घूर्णनी संपुटक/वाइल/बोतल धुलाई मशीन जिममें पृथक् वायु, जल, आपुत जल जैट लगे हों।
- (2) स्वचालित संवरण धुलाई मशीन
- (3) संपुटकों, वाइल्स, बोतलों और संवरणों के लिए भण्डारण उपस्कर
- (4) ड्रायर, विसंक्रमक (दोहरे सिरे का)
- (5) थूल निरोधी भण्डारण कैबिनेट
- (6) स्टेनलैस स्टील की बेंचें (स्टूल)

(ग) सोल्यूशन तैयारी क्षेत्र,—

- (1) सोल्यूशन तैयारी और मिक्सिंग स्टेनलैस स्टील के टैंक तथा अन्य आधान
- (2) मुवाह्य विलोडक
- (3) कार्टिज और मैम्ब्रेन फिल्टरों बैकटैरियालाजिकल फिल्टरों सहित फिल्टरेशन उपस्कर
- (4) अन्तरण पम्प
- (5) स्टेनलैस स्टील की बेंचें स्टूल

(घ) भरण, कैपिंग और सीलिंग क्षेत्र,—

- (1) लेमिनार एयरकूलों वर्क स्टेशन के अन्तर्गत स्वचालित संपुटक (वाइल) बोतल भरण, सीलिंग और कैपिंग मशीन
- (2) स्टेनलैस स्टील की बेंचें और स्टूल

(ङ) विसंक्रमण क्षेत्र,—

- (1) अति तापीय वाष्प विसंक्रमक (अधिमानत: विसंक्रमण के पूर्व और पश्चात् आधानों को लादने (उतारने के लिए ट्राली सैटों सहित विसंक्रमण चक्रण के लिए कंप्यूटर नियंत्रण के माध)
- (2) गर्म वायु विसंक्रमक (अधिमानत: दोहरे सिरे का)
- (3) दबाव रिसाव परीक्षण यंत्र

(च) करन्टाइन क्षेत्र,—

- (1) भण्डारण कैबिनेट
- (2) उठा हुआ प्लेटफार्म (लोहे की रैकें)

(छ) चाक्षुष निरीक्षण क्षेत्र,—

- (1) चाक्षुष निरीक्षण इकाइयां (अधिमानत: कन्वेयर बैल्ट की तरह की और प्रबोधन से समर्थित संयुक्त श्वेत और सश्वेत संग्रहण)
- (2) स्टेनलैस स्टील की बेंचें और स्टूल

(ज) पैकेजिंग क्षेत्र,—

- (1) बैच कोडिंग मशीन (अधिमानत: स्वचालित)
- (2) लैबल लगाने की इकाई (अधिमानत: कन्वेयर बैल्ट की तरह की)

(3) बार कोडिंग उपस्कर

(4) स्टेनलेस स्टील की बेंचे और उपस्कर

क्षेत्र—छोटे आकार के इंजैक्शन लगाने योग्य के लिए मूल अधिष्ठापन के लिए एक सौ पचास वर्गमीटर और आनुवंगी क्षेत्र के लिए सौ वर्गमीटर के न्यूनतम क्षेत्र की सिफारिश की जाती है। बड़ी मात्रा के आंत्रेतरों के लिए मूल अधिष्ठापन क्षेत्र एक सौ पचास वर्गमीटर और अनुवंगी क्षेत्र के लिए भी एक सौ पचास वर्गमीटर के न्यूनतम क्षेत्र की सिफारिश की जाती है। इन क्षेत्रों को एयर लाक व्यवस्था के साथ उपयुक्त अनुलग्नकों में विभाजित किया जाएगा।

11.2 प्लास्टिक के आधानों में फूलों-फिल-सील प्रौद्योगिकी द्वारा आंत्रेतर निर्मितियां-प्लास्टिक के आधानों में बड़ी मात्रा में आंत्रेतर निर्मितियों के विनिर्माण की संपूर्ण प्रक्रिया के अन्तर्गत स्वचालित (सभी संक्रियाएं एक ही केन्द्र में होंगी) फूलो-फिल-सील मशीन या अर्ध स्वचालित फूलो मोल्डिंग, फिलिंग-कम-सीलिंग मशीन द्वारा प्लास्टिक पंच भी हैं और इन्हें निम्नलिखित पृथक क्षेत्रों (कक्षों) में विभाजित किया जा सकेगा, अर्थात् :—

- (1) जल प्रबन्धक क्षेत्र
- (2) सोल्यूशन निर्मिति क्षेत्र
- (3) आधान मोल्डिंग-कम-फिलिंग और सीलिंग क्षेत्र
- (4) विसंक्रमण क्षेत्र
- (5) करन्ताइन क्षेत्र
- (6) चाक्षुष निरीक्षण क्षेत्र
- (7) पैकेजिंग क्षेत्र।

ऊपर वर्णित विभिन्न क्षेत्रों के लिए निम्नलिखित उपस्कर की सिफारिश की जाती है, अर्थात् :—

(क) जल प्रबन्धन क्षेत्र,—

- (1) डी-आयोनाइज्ड जल उपचार क्षेत्र
- (2) आसवन इकाई (ताप विनिमयों के साथ बहु कालम)
- (3) थर्मोस्टेटिकली नियंत्रित जल भण्डारण टैंक
- (4) अन्तरण पम्प
- (5) उपयोगकर्ता क्षेत्रों में जल ले जाने के लिए स्टेनलेस स्टील की सेवा लाइनें।

(ख) सोल्यूशन तैयारी क्षेत्र—

- (1) सोल्यूशन तैयारी और भण्डारण टैंक
- (2) अन्तरण पम्प
- (3) कार्ट्रिज और मैम्ब्रेन फिल्टर्स

(ग) आधान मोल्डिंग-कम-फिलिंग एण्ड सीलिंग क्षेत्र

- (1) निर्जीवाणु फिलो-फिल-सील मशीन (ऐसे बिल्ट-इन लैमिनार एयर फलो बर्क स्टेशन के साथ जिसमें पास बाक्स के माध्यम से एकीकृत आधान उत्पाद कन्वेयर बेल्ट लगी हो, एक ही स्टेशन में सभी संक्रियाएं)
- (2) मशीनों में फीडिंग-कम-फिलिंग टैंक के माध्यम से प्लास्टिक कणिकाओं को पहुंचाने के लिए व्यवस्था।

(घ) विसंक्रमण क्षेत्र-सुपर हीटिड वाष्प विसंक्रमक (विसंक्रमण के लिए आधानों को लादने/उतारने के लिए ट्राली सेटों सहित विसंक्रमण चक्रण के लिए कंप्यूटर नियंत्रण के साथ)

(ङ) करन्ताइन क्षेत्र-भण्डारण प्रणाली के साथ पर्याप्त संख्या में प्लेटफार्म रैक्स

(च) चाक्षुष निरीक्षण क्षेत्र चाक्षुष निरीक्षण इकाई (प्रबोधन से समर्थित कन्वेयर बेल्ट और समेकित श्वेत और अश्वेत संग्रहण के साथ)

(छ) पैकेजिंग क्षेत्र—

- (1) दबाव रिमाष परीक्षण यंत्र (दबाव चैल्ट या रोटेटिंग डिस्क की किम्म)
- (2) बैच कोडिंग मशीन (अधिमानतः स्वचालित)
- (3) लेबल लगाने की इकाई (अधिमानतः कन्वेयर चैल्ट किम्म की)
- (4) बार कोडिंग उपस्कर

क्षेत्र—प्लास्टिक के आधानों में फिलो-फिल-मील प्रौद्योगिकी द्वारा बड़ी मात्रा में आन्तरेतर निर्मितियों के लिए मूल अधिष्ठापन हेतु दो सौ पचास वर्गमीटर और अनुपंगी क्षेत्र के सौ वर्गमीटर के न्यूनतम क्षेत्र की सिफारिश की जाती है। इन क्षेत्रों को एयर लाक व्यवस्थाओं के साथ उपयुक्त अनुलग्नकों में विभाजित किया जाएगा।

टिप्पण 1—इस अनुसूची में वर्णित अपेक्षाओं के अन्तर्गत विभिन्न डोजेज फार्मों और औषधियों के विभिन्न प्रवर्गों के लिए आधानों और संवर्णों को तैयार करने के लिए अपेक्षित मशीनरी, उपस्कर और परिमरों की अपेक्षा नहीं है। अनुज्ञापन प्राधिकारी को इस याबत अनुज्ञापन की अपेक्षाओं का ध्यान में रखते हुए मशीनरी, उपस्कर और परिमरों की उपयुक्त रूप से तथा पर्याप्त रूप से जांच करने का विवेकाधिकार प्राप्त होगा।

टिप्पण 2—इस अनुसूची में वर्णित अपेक्षाएं अनुज्ञापन प्राधिकारी के विवेकाधिकार पर उपान्तरण के अध्वधीन बनायी जाती हैं यदि उसकी यह राय हो कि विनिर्माणकारी संक्रियाओं की प्रकृति और उनके विस्तार को ध्यान में रखने के पश्चात्, किसी विशिष्ट मामले की परिस्थितियों में उनमें शिथिलता देना या परिवर्तन करना आवश्यक है।

टिप्पण 3—इस अनुसूची में केवल औषधियों के कतिपय प्रवर्गों के लिए ही अपेक्षित मूल अधिष्ठापन के लिए उपस्कर और क्षेत्र दिए गए हैं। इनके अतिरिक्त ऐसी अन्य औषधियों के वर्ग जैसे मूल औषधि, भेषज और रसायन, औषधीय गैमें, खाली जिलेटिन के कैप्सूल, यांत्रिक गर्भनिरोधक, नट डोजेज फार्म, चिकित्सीय पट्टियां (निर्जीवाणु के सिवाय) गांज, पट्टियां, निःविसंक्रामक द्रव और पुनः पैक किए जाने वाले उत्पाद हैं जो इस अनुसूची में सूचीबद्ध नहीं हैं। अनुज्ञापन प्राधिकारी को औषधियों के ऐसे प्रवर्ग की याबत, उसमें अन्तर्बलित विनिर्माणकारी संक्रियाओं की प्रकृति और उनके विस्तार को ध्यान में रखने के पश्चात्, कारखानों, परिमरों, क्षेत्र, संयंत्र और मशीनरी तथा अन्य अपेक्षाओं की पर्याप्तता या अन्यथा के बारे में जांच करने और विनिर्माता की यह निदेश देने का कि वह उनमें आवश्यक उपान्तरण करे और ऐसी औषधियों के ऐसे प्रवर्गों के विनिर्माण का अनुमोदन करने के पश्चात् ऐसे उपान्तरणों की परीक्षा करने का विवेकाधिकार होगा। ऐसी औषधि को, जिसका अनुज्ञापन प्राधिकारी द्वारा विनिर्माण किए जाने की अनुमति दी गई है, इस अनुसूची और नियम 69 के उपनियम (5) के प्रयोजन के लिए औषधि का एक अतिरिक्त प्रवर्ग माना जाएगा।

टिप्पण 4—बाहरी उपयोग के लिए आशयित निर्मितियों के लिए और आन्तरिक उपयोग के लिए आशयित निर्मितियों के लिए क्षेत्रों की, पदार्थों के एक दूसरे से मिलने से बचने के लिए पृथक् रूप से व्यवस्था की जाएगी भले ही वे निर्मितियों के एक ही प्रवर्ग से हों।

टिप्पण 5—(क) अनुद्विष्य पैकेजिंग सामग्री (साधारणतया) और बड़ी मात्रा के आन्तरेतरों के लिए पैकेजिंग सामग्री के लिए क्रमशः तीस, पचास और सौ वर्गमीटर का न्यूनतम क्षेत्र होगा।

(ख) क्वालिटी नियंत्रण प्रयोगशाला को तीन पृथक् खण्डों में अर्थात् रसायन, सूक्ष्मजैवीय और जैवीय परीक्षण खण्ड में विभाजित किया जाएगा। इनके लिए मूल अधिष्ठापन के लिए क्रमशः साठ, तीस और पचास वर्गमीटर के न्यूनतम क्षेत्र और अनुपंगी क्षेत्र के लिए क्रमशः तीस, दस और पच्चीस वर्गमीटर के न्यूनतम क्षेत्र की सिफारिश की जाती है। इन खण्डों में एयर लाक व्यवस्था और लेमिनार एयर-फ्लो वर्ग स्टेशन होंगे जहां भी आवश्यक समझा जाए।

(ग) सक्रिय भेषजिक संघटक (थोक औषधियां) खंड में सौ वर्गमीटर का न्यूनतम अतिरिक्त क्षेत्र होगा जिसे विभिन्न संक्रियाओं के लिए उपयुक्त रूप से विभाजित किया जा सकेगा।

टिप्पण 6—अनुज्ञापितधारियों और/या विनिर्माताओं को पुराने और विद्यमान उपस्करों, औजारों, मशीनों और युक्तियों के स्थान पर नई याक्तियां लगाने की सलाह दी जाती है और इसकी सूचना अनुज्ञापन प्राधिकारी को दी जानी चाहिए।

[फा. सं. एक्स 11014/5/2000-डीएमएस एण्ड पीएफए]

दीपक गुप्ता, संयुक्त सचिव

पाद टिप्पण :—मुख्य नियम सा.का.नि. संख्या एफ 28-10/45 एण्ड (1), दिनांक 21-12-1945 द्वारा प्रकाशित किए गए थे और उनमें अन्तिम बार दिनांक 1-12-2000 के सा.का.नि. संख्या 984(ई/अ) के द्वारा संशोधन किया गया था। 1-5-1979 तक यथासंशोधित औषध एवं पर्याधन सामग्री नियम, 1945 स्वास्थ्य एवं परिवार कल्याण मंत्रालय (स्वास्थ्य विभाग) के औषधि एवं प्रसाधन सामग्री अधिनियम, 1940 (पी. डी. जी. एच. एस. -61) बाल प्रकाशन में अन्तर्बिष्ट हैं।

MINISTRY OF HEALTH AND FAMILY WELFARE**(Department of Health)****NOTIFICATION**

New Delhi, the 4th January, 2001

G. S. R. 8(E).—The following draft of certain rules further to amend the Drugs and Cosmetics Rules, 1945, which the Central Government, after consultation with the Drugs Technical Advisory Board, propose to make, in exercise of the powers conferred by sections 12 and 33 of the Drugs and Cosmetics Act, 1940 (23 of 1940), is hereby published as required by the said sections for the information of all persons likely to be affected thereby; and notice is hereby given that the said draft rules shall be taken into consideration after the expiry of forty five days from the date on which the copies of the Gazette of India in which the notification is published, are made available to the public;

Objections or suggestions may be addressed to the Secretary, Ministry of Health and Family Welfare, Government of India, Nirman Bhavan, New Delhi-110011.

Any objections or suggestions which may be received from any person with respect to the said rules within the expiry period specified above shall be taken into consideration by the Central Government.

DRAFT RULES

1. (1) These rules may be called the Drugs and Cosmetics (Amendment) Rules, 2000.
- (2) They shall come into force on the date of their final publication in the Official Gazette.
- (3) Notwithstanding contained anything in sub-rule (2), these rules shall not apply to the manufacturers, who are having licence for manufacture of drugs, for a period of two years from the date of such commencement.
- 2 In the Drugs and Cosmetics Rules, 1945, for Schedule M, the following Schedule shall be substituted, namely :—

“SCHEDULE M

(See rule 71, 74, 76, and 78)

**GOOD MANUFACTURING PRACTICES AND REQUIREMENTS OF PREMISES,
PLANT AND EQUIPMENT FOR PHARMACEUTICAL PRODUCTS**

Note : To achieve the objectives listed below, each licensee shall evolve appropriate methodology, systems and procedures which shall be documented and maintained for inspection and reference; and the manufacturing premises shall be used-exclusively for production of drugs and no other manufacturing activity shall be undertaken therein.

PART - I

(Good Manufacturing Practices for Premises and Materials)

1 GENERAL REQUIREMENTS —

1.1. Location and surroundings.- The factory building(s) for manufacture of drugs shall be located, preferably in an industrial area and shall be so situated and shall have such measures as to avoid risk of contamination from external environment including open sewage, drain, public lavatory or any factory which produces disagreeable or obnoxious odour, fumes, excessive soot, dust, smoke, chemical or biological emissions.

1.2. Buildings and premises.- The building(s) used for the factory shall be such as designed, constructed, adapted and maintained to suit the manufacturing operations so as to permit production of drugs under hygienic conditions. They shall conform to the conditions laid down in the Factories Act, 1948 (63 of 1948). The premises used for manufacturing, processing, warehousing, packaging, labelling and testing purposes shall be:-

- (i) compatible with other drug manufacturing operations that may be carried out in the same or adjacent area / section ;
- (ii) adequately provided with working space to allow orderly and logical placement of equipment, materials and movement of personnel to .
 - (a) avoid risk of mix-up between different categories of drugs or with raw materials, intermediates and in-process material,
 - (b) avoid the possibilities of contamination and cross- contamination by providing suitable mechanism,
- (iii) designed/constructed/maintained to prevent entry of insects, pests, birds, vermins and rodents. Interior surface (walls, floors and ceilings) shall be smooth and free from cracks, and permit easy cleaning, painting and disinfection,
- (iv) air conditioned, where prescribed for the operations and dosage forms under production. The production and dispensing areas shall be well lighted, effectively ventilated, with air control facilities and may have proper Air Handling Units (wherever applicable) to maintain defined classes of conditions including temperature and, wherever necessary, humidity. These conditions shall be appropriate to the category of drugs and nature of the operation. These shall also be suitable to the comforts of the personnel working with protective clothing, products handled, operations undertaken within them in relation to the external environment. These areas shall be regularly validated to ensure compliance with required specifications,
- (v) provided with drainage system, preferably underground, which shall be

- of adequate size and so designed as to prevent back-flow and /or to prevent insects / rodents entering the premises. Open channels shall be avoided in manufacturing areas but if inevitable, these shall be shallow to facilitate cleaning and disinfection
- (vi) The walls and floors of the areas where manufacture of drugs is carried out shall be free from cracks and open joints to avoid accumulation of dust. These shall be smooth, washable, coved and shall permit easy and effective cleaning and disinfection. The interior surfaces shall not shed particles. A periodical record of cleaning and painting of the premises shall be maintained

1.3. Water system - There shall be a validated system for treatment of water drawn from own or any other source to render it potable in accordance with standards specified by the Bureau of Indian Standards or Local Municipality, as the case may be, so as to produce Purified Water conforming to Pharmacopoeial specification. It shall be free from pathogenic micro-organisms. Purified Water so produced shall only be used for all the operations except washing and cleaning operations where potable water may be used. Water shall be stored in tanks, which do not adversely affect quality of water and ensure freedom from microbiological growth. The tank shall be cleaned periodically and records maintained by the licensee in this behalf

1.4. Disposal of waste :—

- (i) The disposal of sewage and effluents (solid liquid and gas) from the manufactory shall be in conformity with the requirements of Environment Pollution Control Board
- (ii) All bio-medical waste shall be destroyed as per the provisions of the Bio Medical Waste (Management and Handling) Rules, 1996
- (iii) Additional precautions shall be taken for the storage and disposal of rejected drugs. Records shall be maintained for all disposal of waste
- (iv) Provisions shall be made for the proper and safe storage of waste materials awaiting disposal. Hazardous, toxic substances and flammable materials shall be stored in a suitably designed and segregated enclosed areas in conformity with Central and State Legislation

2. Warehousing Area :—

2.1 Adequate areas shall be designed to allow sufficient and orderly warehousing of various categories of materials and products like starting and packaging materials, intermediates, bulk and finished products, products in quarantine, released, rejected, returned or recalled, machine and equipment parts spare items

2.2 Warehousing areas shall be designed or adapted to ensure good storage conditions. They shall be clean, dry and maintained within acceptable temperature limits. Where special storage conditions are required (e.g. temperature, humidity), these shall be provided, monitored and recorded. Storage areas shall have appropriate house-keeping and rodent, pests and vermin control procedures and records maintained

2.3. Receiving and dispatch bays shall protect materials and products from adverse weather conditions. Receiving areas shall be closed and shall be designed and equipped to allow containers of incoming materials to be cleaned before transfer to warehousing area. Receiving and dispatch bays shall be provided with exhaust fans to prevent back flow of air into the production area.

2.4. Where quarantine status is ensured by warehousing in separate earmarked areas in the same warehouse or store, these areas shall be clearly demarcated. Any system replacing the physical quarantine, shall give equivalent assurance of status. Access to these areas shall be restricted to authorised persons.

2.5. There shall be a separate sampling area in the warehousing area for starting materials. If sampling is performed in any area, it shall be conducted in such a way as to prevent contamination, cross-contamination and mix-up.

2.6. Segregation shall be provided for the storage of rejected, recalled or returned materials or products. Such areas, materials or products shall be suitably marked and secured. Access to these areas and/or materials shall be restricted.

2.7. Highly hazardous, poisonous and explosive materials such as, narcotics, psychotropic drugs and substances presenting potential risks of abuse, fire or explosion shall be stored in safe and secure areas. Adequate fire protection measures shall be provided in conformity with rules of the civic authority concerned.

2.8. Printed packaging materials shall be stored in safe separate and secure areas.

2.9. Separate dispensing areas for β (Beta) Lactum Antibiotics and/or Hormonal or any such special categories of products shall be provided with proper supply of filtered air and suitable measures for dust control to avoid contamination. Such areas shall be under differential pressure.

2.10. Sampling and dispensing of sterile materials shall be conducted under aseptic conditions conforming to Class 100, which can also be performed in dedicated area within the manufacturing facility.

2.11. Regular checks shall be made to ensure steps against spillage, breakage and leakage of containers.

2.12. Rodent treatments (pest control) should be done regularly and at least once in a year and record maintained. In particular, adequate steps shall be taken to prevent contamination of product materials by rodent-urine, leading to *Leptospirosis*.

2.13. The licensees shall take steps to follow Good Warehousing Practices and Guidelines.

3. Production area.—

3.1. The production area shall be designed to allow the production in uni-flow and with logical sequence.

3.2. In order to avoid the risk of cross-contamination, separate dedicated and self-contained facilities shall be made available for the production of sensitizing pharmaceutical product like penicillin or biological preparations with live micro-organisms. Separate dedicated facilities shall be provided for the manufacture of cross-contamination causing and potent products.

3.3. Working and in-process warehousing space shall be adequate to permit orderly and logical positioning of equipment and materials and movement of personnel so as to avoid cross-contamination and to minimize the risk of omission or wrong application of any of the manufacturing and control measures.

3.4. Pipe-work, electrical fittings, ventilation openings and similar service lines shall be designed, fixed and constructed to avoid creation of recesses. Service lines shall preferably be identified by colours and flow-direction shall be marked.

4. Ancillary areas.—

4.1. Rest and refreshment rooms shall be separate from other areas. These areas shall not lead directly to the manufacturing and storage areas.

4.2. Facilities for changing, storing clothes and for washing and toilet purposes shall be easily accessible and adequate for the number of users. Toilets, separate for males and females, shall not be directly connected with production or storage areas. There shall be written instructions for cleaning and disinfection for such areas.

4.3. Maintenance workshops shall be separate and away from production areas. Whenever spares, changed parts and tools are stored in the production area, these shall be kept in dedicated rooms or lockers. Tools and spare parts for use in sterile areas shall be disinfected before these are carried inside in the production areas.—

4.4. Areas housing animals shall be isolated from other areas. The other requirements regarding animal houses shall be those as prescribed in rule 150-C(3) of the Drugs and Cosmetics Rules, 1945 which shall be adopted for production purposes.

5. Quality Control area —

5.1. Quality Control Laboratories shall be independent of the production areas. Separate areas shall be provided each for physico-chemical, biological, microbiological or radioisotope analysis. Separate instrument room with adequate area shall be provided for sensitive and sophisticated instruments employed for analysis.

5.2. Quality Control Laboratories shall be designed appropriately for the operations to be carried out in them. Adequate space shall be provided to avoid mix-ups and cross-contamination. Sufficient and suitable storage space shall be provided for test samples, retained samples, reference standards, reagents and records.

5.3. The design of the laboratory shall take into account the suitability of construction materials and ventilation. Separate air handling units and other requirements shall be provided for biological, microbiological and radioisotope testing areas. The laboratory shall be provided with regular supply of water of appropriate quality for cleaning and testing purposes.

6. Personnel —

6.1. The manufacture shall be conducted under the active direction and personal supervision of competent technical staff with prescribed qualifications and practical experience in the relevant dosage form and/or active pharmaceutical products.

6.2. The Head of the Quality Control Laboratory shall be independent of the manufacturing unit. The testing shall be conducted under the active direction and personal supervision of competent technical staff who shall be whole time employees of the licensee.

6.3. Personnel for Quality Assurance and Quality Control operations shall be suitably qualified and experienced.

6.4. Written duties of technical and Quality Control personnels shall be laid and followed strictly.

6.5. Each technical person shall be suitably trained to perform the assigned responsibilities. They shall be subjected to regular in-service training.

6.6. Number of personnels employed shall be adequate and in direct proportion to the workload.

6.7. The licensee shall ensure in accordance with a written instruction that all personnels in production area or into Quality Control Laboratories shall receive training appropriate to the duties and responsibility assigned to them.

7. Health, clothing and sanitation of workers —

7.1. The personnels handling Beta - Lactum antibiotics shall be tested for Penicillin sensitivity before employment and those handling sex hormones, cytotoxic substances and other potent drugs shall be periodically examined for adverse effects. These personnels should be rotated out of the sections at suitable intervals.

7.2. All persons prior to employment, shall undergo medical examinations including eye examination and shall be free from Tuberculosis, skin and other communicable and contagious diseases. Thereafter, they should be medically examined periodically, at least once in a year. Records shall be maintained thereof. The licensee shall provide the services of a qualified physician for assessing the health status of personnel involved in different activities.

7.3. All persons, prior to and during employment, shall be trained in the practices of personal hygiene. A high level of personal hygiene shall be observed by all those engaged in the manufacturing processes. Instructions to this effect shall be displayed in change-rooms and other strategic locations.

7.4. No person showing at any time an apparent illness or open lesions which may adversely affect the quality of products, shall be allowed to handle starting materials, packaging materials, in-process materials, and drug products until his condition is no longer judged to be a risk.

7.5. All employees shall be instructed to report about their illness or abnormal health condition to their immediate supervisor so that appropriate action can be taken.

7.6. Direct contact shall be avoided between the unprotected hands of personnel and raw materials, intermediate or finished unpacked product.

7.7. All personnel shall wear clean body coverings (single-suit) appropriate to their duties. Before entry to manufacturing area, there shall be change-rooms separate for each sex with adequate facilities for personal cleanliness such as washbasin with running water, disposable towels, hand-dryers, soaps, disinfectants etc. The change rooms shall be provided with cabinets for the storage of personal belongings of the personnel.

7.8. Smoking, eating, drinking, chewing or keeping plants, food, drink and personal medicines shall not be permitted in production, laboratory, storage and other areas where they might adversely influence the product quality.

8. Manufacturing Operations and Controls —

8.1. All manufacturing operations and controls shall be carried out under the supervision of competent technical staff approved by the Licensing Authority. Each critical step in the process relating to the selection, weighing and measuring of raw material addition during various stages shall be performed by trained personnel under the direct personal supervision of approved technical staff.

The contents of all vessels and containers used in the manufacture and storage during various manufacturing stages shall be conspicuously labelled with the name of the product, batch no., batch size and stage of manufacture. Each label should be initialed and dated by the approved technical staff.

Products not prepared under aseptic conditions are required to be free from pathogens like Salmonella, Escherichia coli, Pyocyanea etc.

8.2. Precautions against mix-up and cross-contamination —

8.2.1. The licensee shall prevent mix-up and cross-contamination of drug material and drug product (from environmental dust) by proper air-handling system, pressure differential, segregation, status labelling and cleaning. Proper records and Standard Operating Procedures thereof shall be maintained.

8.2.2. The licensee shall ensure processing of sensitive drugs like Beta - Lactum antibiotics, sex hormones and cytotoxic substances in segregated area or isolating production areas within the building with independent air-handling unit and proper pressure differentials. The effective segregation of these areas shall be demonstrated with adequate records of maintenance and services.

8.2.3. To prevent mix-ups during production stages, material under-process shall be conspicuously labelled to demonstrate their status. All equipments used for production shall be labelled with their current status.

8.2.4. Packaging lines shall be independent and adequately segregated. It shall be ensured that all the left-over of previous packaging operations, including labels, cartons and caps, are cleared before closing hour.

8.2.5. Before packaging operations are begun, steps shall be taken to ensure that the work area, packaging lines, printing machines, and other equipment are clean and free from any products, materials and contaminations. The line clearance shall be performed according to an appropriate checklist and recorded.

8.2.6. The correct details of any printing (for example of batch numbers or expiry dates) done separately or in the course of the packaging shall be checked and recorded. Attention shall be paid to manual printing, which shall be re-checked at regular intervals. All printing and over-printing shall be authorised in writing.

8.2.7. The manufacturing environment shall be maintained at the degree required of temperature, humidity and cleanliness.

8.2.8. Authorized persons shall ensure change-over into specific uniforms before undertaking any manufacturing operations including packaging.

8.2.9. There shall be segregated enclosed areas, secured for recalled or rejected material and for such material which are to be re-processed or recovered.

9. Sanitation in the manufacturing premises —

9.1. Dedicated and self-contained facilities shall be provided for the production of particular pharmaceuticals products.

9.2. The manufacturing premises shall be cleaned and maintained in an orderly manner, so that it is free from accumulated waste, dust, debris and other similar material. A validated cleaning protocol shall be maintained.

9.3. The manufacturing areas shall not be used for storage of materials, except for material being processed. It shall not be used as a general thoroughfare.

9.4. A routine sanitation programme shall be drawn up and observed, which shall be properly recorded and which shall indicate —

- (a) specific areas to be cleaned and cleaning intervals;
- (b) cleaning procedure to be followed, including equipment and materials to be used for cleaning; and
- (c) personnel assigned to and responsible for cleaning operation.

9.5. The adequacy of the working and in-process storage space shall permit the orderly and logical positioning of equipment and materials so as to minimise the risk of confusion between different pharmaceutical products or their components to avoid cross-contamination, and to minimise the risk of omission or wrong application of any of the manufacturing or control steps.

9.6. Production areas shall be well lit, particularly where visual on-line controls are carried out.

9.7. Records of compliance in respect of sanitation shall be maintained for inspection.

10. Raw materials.

10.1. The licensee shall keep an inventory of all raw-materials to be used at any stage of manufacture of drugs and maintain records as per Schedule U.

10.2. All incoming materials and finished products shall be quarantined immediately after receipt or processing. All materials and products shall be stored under appropriate conditions and in an orderly fashion to permit batch segregation and stock rotation by a 'first-in' 'first-out' principle. All incoming materials shall be checked to ensure that the consignment corresponds to the order placed.

10.3. Starting materials shall be purchased from authentic sources under valid purchase vouchers. Whenever possible, raw materials should be purchased directly from the producers and suppliers.

10.4. Authorised staff appointed by licensee in this behalf which may include personnel from the quality control department, shall examine each consignment on receipt and shall check each container for integrity of package and seal. Damaged and underweight containers shall be identified, recorded and segregated.

10.5. If a single delivery of a material is made up of different batches, each batch shall be considered as a separate batch for sampling, testing and release.

10.6. Raw materials in the storage area shall be appropriately labeled. Labels shall be clearly marked with the following information :

- (a) designated name of the product and the internal code reference, where applicable, and analytical reference number;
- (b) manufacturer's name, address and batch number;
- (c) the status of the contents (e.g. quarantine, under test, released, approved, rejected);
- (d) the manufacturing date, expiry date and re-test date

10.7. There shall be adequate separate partitioned areas for materials "under test" "approved", and rejected "with arrangements and equipment to allow dry, clean and orderly placement of stored materials and products, whenever necessary, under controlled temperature and humidity.

10.8. Containers from which samples have been drawn shall be identified

10.9. Only materials which have been released by the Quality Control Department and which are within their shelf-life shall be used. In lieu of testing by the manufacturer, a certificate of analysis may be accepted from the validated supplier, provided the manufacturer establishes the reliability of the supplier's analysis through appropriate validation of the supplier's test results.

10.10. It shall be ensured that all containers of raw materials are placed on the raised plat-forms or in steel racks.

11. Equipment ---

11.1. Equipments shall be located, designed, constructed, adapted, and maintained to suit the operations to be carried out. The layout and design of equipment shall aim to minimize the risk of errors and permit effective cleaning and maintenance in order to avoid cross-contamination, build-up of dust or dirt, and, in general, any adverse effect on the quality of products. Each equipment shall be provided with a log book wherever necessary

11.2. Balances and other measuring equipments of an appropriate range, accuracy and precision shall be available in the raw-material stores, production and in-process control operations and these shall be calibrated and checked on a scheduled basis in accordance with Standard Operating Procedures and records maintained.

11.3. The parts of the production equipment that come into contact with the product shall not be reactive, additive, or adsorptive to an extent that would affect the quality of the product. All contact parts shall be made of stainless steel (316 grade)

11.4. To avoid accidental contamination, where ever possible, non-toxic/edible grade lubricants shall be used and the equipment shall be maintained in a way that lubricants do not contaminate the product being produced.

11.5. Defective equipments shall be removed from production and Quality Control areas or appropriately labelled.

12. **Documentation and records.-** Documentation is an essential part of the Quality assurance system and, as such, shall be related to all aspects of Good Manufacturing Practices (GMP). Its aim is to define the specifications for all materials, method of manufacture and control, to ensure that all personnel concerned with manufacture know the informations necessary to decide whether or not to release a batch of a drug for sale and to provide an audit trail that shall permit investigation of the history of any suspected defective batch.

12.1. Documents designed, prepared, reviewed and controlled, wherever applicable, shall comply with these rules.

12.2. Documents shall be approved, signed and dated by appropriate and authorized persons.

12.3. Documents shall specify the title, nature and purpose. They shall be laid out in an orderly fashion and be easy to check. Reproduced documents shall be clear and legible. Documents shall be regularly reviewed and kept up to date. Any alteration made in the entry of a document shall be signed and dated.

12.4. The records shall be made or completed at the time of each operation in such a way that all significant activities concerning the manufacture of pharmaceutical products are traceable. Records and associated Standard Operating Procedures (SOP) shall be retained for at least one year after the expiry date of the finished product.

12.5. Data may be recorded by electronic data processing systems or other reliable means, but Master Formulae and detailed operating procedures relating to the system in use shall be available in a hard copy and the accuracy of the records shall be checked. Wherever documentation is handled by electronic data processing methods, authorized persons shall enter or modify data in the computer. There shall be a record of changes and deletions. Access shall be restricted by 'passwords' or other means and the result of entry of critical data shall be independently checked. Batch records electronically stored shall be protected by a suitable back-up. During the period of retention, all relevant data shall be readily available.

13. Labels and other Printed Materials.- Labels are absolutely necessary for identification of the drugs and their use. The printing should be done in bright colours and in a legible manner. The label shall carry all the prescribed details about the product

13.1. All containers and equipments shall bear appropriate labels. Different colour coded labels shall be used to indicate the status of a product (for example: under test, approved, passed, rejected).

13.2. To avoid chance mix-up of printed and packaging materials, product leaflets, relating to different products, should be stored separately.

13.3. Prior to release, all labels for containers, cartons and boxes and all circulars, inserts and leaflets shall be examined by the Quality Control Department of the licensee.

13.4. Prior to packaging and labelling of a given batch of a drug, it shall be ensured by the licensee that samples are drawn from the bulk and duly tested, approved and released by the quality control personnel.

13.5. Records of receipt of all labelling and packaging materials shall be maintained for each shipment received indicating receipt, control reference numbers and whether accepted or rejected. Unused coded and damaged labels and packaging materials shall be destroyed and recorded.

13.6. The label or accompanying document of reference standards and reference culture shall indicate concentration, date of manufacture, expiry date, where appropriate, date on which container was first opened and storage conditions, where appropriate

14. **Quality Assurance.**- It is a wide ranging modern concept concerning all matters that individually or collectively influence the quality of a product. It is the totality of the arrangements made with the object of ensuring that products are of the quality required for their intended use.

14.1. The system of quality assurance appropriate to the manufacture of pharmaceutical products shall ensure that

- (a) the pharmaceutical products are designed and developed in a way that takes account of the requirements of Good Manufacturing Practices (hereinafter referred as GMP) and other associated codes such as those of Good Laboratory Practices (hereinafter referred as GLP) and Good Clinical Practices (hereinafter referred as GCP),
 - (b) adequate arrangements are made for manufacture, supply, and use of the correct starting and packaging materials,
 - (c) adequate controls on starting materials, intermediate products, and bulk products and other in-process controls, calibrations, and validations are carried out;
 - (d) the finished product is correctly processed and checked in accordance with established procedures
 - (e) the pharmaceutical products are not released for sale or supplied before authorized persons have certified that each production batch has been produced and controlled in accordance with the requirements of the label claim and any other provision relevant to production, control and release of pharmaceutical products;
15. **Self inspection and Quality audit.**- It may be useful to constitute the self inspection team supplemented with a quality audit procedure for assessment of all or part of a system with the specific purpose of improving it

15.1. To evaluate the manufacturer's compliance with GMP in all aspects of production and quality control, concept of self-inspection shall be followed. The manufacturer shall constitute a team of independent, experienced, qualified persons from within or outside the company, who can audit objectively the implementations of methodology and procedures evolved. The procedure for self-inspection shall be documented indicating self-inspection results, evaluation and conclusions and recommended corrective actions with effective follow-up programme. The recommendations for corrective action shall be adopted.

15.2 The programme shall be designed to detect shortcomings in the implementation of GMP and to recommend the necessary corrective actions. Self-inspections shall be performed routinely and on specific occasions, like product recalls or repeated rejections or when an inspection by the Licensing Authorities is announced. The team responsible for self-inspection shall consist of personnel who can evaluate the implementation of GMP objectively; all recommendations for corrective action shall be implemented.

15.3. Written instructions for self-inspection shall be drawn-up which shall include the following.-

- (a) Personnel
- (b) Premises including personnel facilities
- (c) Maintenance of buildings and equipment
- (d) Storage of starting materials and finished products
- (e) Equipment
- (f) Production and in-process controls
- (g) Quality control
- (h) Documentation
- (i) Sanitation and hygiene
- (j) Validation and revalidation programmes
- (k) Calibration of instruments or measurement systems
- (l) Recall procedures
- (m) Complaints management
- (n) Labels control
- (o) Results of previous self-inspections and any corrective steps taken.

16. **Quality Control System.-** Quality Control shall be concerned with sampling, specifications, testing, documentation, release procedures which ensured that the necessary and relevant tests are actually carried and that materials are not released for use, nor products were released for sale or supply until their quality has been judged to be satisfactory. It is not confined to laboratory operations but shall be involved in all decisions concerning the quality of the product. It shall be ensured that all quality control arrangements are effectively and reliably carried out. The department as a whole shall have other duties such as to establish, evaluate, validate and implement all Quality Control Procedures and methods.

16.1. Every manufacturing establishment shall establish its own Quality Control Laboratory manned by qualified and experienced staff.

16.2. The area of the quality control laboratory shall be suitably divided into Chemical, Instrumentation, Microbiological and Biological testing.

16.3. Adequate area having the required storage conditions shall be provided for keeping reference samples. The quality control department shall evaluate, maintain and store Reference Standard substances.

16.4. Standard operating procedures shall be available for sampling, inspecting and testing of raw materials, intermediate, bulk finished products and packing materials and wherever necessary for monitoring environmental conditions.

16.5. There shall be authorized and dated specifications for all materials, products, reagents and solvents including test on identity, content, purity and quality. This shall include specifications for water, solvents and reagents used in production and analysis.

16.6. No batch of the product is to be released for sale or supply until it has been certified to comply with the prescribed standards by the authorized person(s) that it is in accordance with the requirements of the standards laid down.

16.7. Reference/retained samples from each batch of the products manufactured shall be maintained in a quantity which is at-least twice the quantity of the drug required to conduct all the tests, except sterility and pyrogen / Bacterial Endotoxin Test performed on the active material and the product manufactured. The retained product shall be kept in its final pack.

16.8. Assessment of records pertaining to finished products shall include all relevant factors, including the production conditions, the results of in-process testing, the manufacturing (including packaging) documentation, compliance with the specification for the finished product, and an examination of the finished pack. Assessment records should be signed by the incharge of production and countersigned by the Head of the Quality Control Department before a product is released for sale or distribution.

16.9. Quality Control personnel shall have access to production areas for sampling and investigation as appropriate.

16.10. The Quality Control department shall conduct stability studies of the products to ensure and assign their shelf life at the prescribed conditions of storage. All records of such studies shall be maintained.

16.11. The incharge of Quality Control shall investigate all product complaints and records thereof shall be maintained

16.12. All equipments and testing procedures shall be validated before they are adopted for routine testing. Periodical validation of equipment and procedures shall be carried out.

16.13. Each specifications for raw materials, intermediates, final products and packing materials shall be approved and maintained by the Quality Control Department. Periodic revisions of the specifications shall be carried out whenever changes are necessary.

16.14. Pharmacopoeias, technical books, reference standards, reference spectra and other reference materials shall be available in the Quality Control Laboratory of the licensee.

17. Specification —

17.1 For Raw materials and Packaging materials:-

They shall include, -

- (a) the designated name and internal code reference;
- (b) reference, if any, to a pharmacopoeial monograph,
- (c) qualitative and quantitative requirements with acceptance limits;
- (d) name and address of manufacturer or supplier and original manufacturer of the material;
- (e) specimen of printed material,
- (f) directions for sampling and testing or reference to procedures;
- (g) storage conditions and specifications and
- (h) maximum period of storage before re-testing.

17.2. For Product Containers and Closures —

17.2.1 All containers and closures intended for use shall comply with the pharmacopoeial or other pharmacopoeial requirements. Suitable validated test methods, sample sizes, specifications, test methods, cleaning procedure and sterilization procedure, wherever indicated, shall be followed strictly to ensure that these are not reactive, additive, adsorptive, absorptive or leach to an extent that significantly affects the quality or purity of the drug. No second hand or used containers and closures shall be used.

17.2.2 Whenever bottles are being used, the written schedule of cleaning shall be laid down and followed. Where bottles are not dried after washing, they should be rinsed with de-ionised water or distilled water, as the case may be.

17.3. For in-process and bulk products.- Specifications for in-process material, intermediate and bulk products shall be available. The specifications should be validated and authenticated.

17.4. For Finished Products.- Appropriate specifications for finished products shall include:-

- (a) the designated name of the product and the code reference;
- (b) the formula or a reference to the formula and the pharmacopoeial reference;
- (c) directions for sampling and testing or a reference to procedures;
- (d) a description of the dosage form and package details;
- (e) the qualitative and quantitative requirements, with the acceptance limits for release;
- (f) the storage conditions and precautions, where applicable and
- (g) the shelf-life.

Note: It is advisable that each batch of the finished products is 'Bar Coded' for easy tracability. The licensee shall register with EAN India, an autonomous unit under the Ministry of Commerce which shall allot the 'Bar Code'.

18. **Master Formula Records.-** There shall be Master Formula records relating to all manufacturing procedures for each product and batch size to be manufactured. These shall be prepared and endorsed by the competent technical staff i.e. head of production and quality control. The Master Formula shall include:-

- (a) the name of the product together with product reference code relating to its specifications;
- (b) the patent or proprietary name of the product along with the generic name, a description of the dosage form, strength, composition of the product and batch size;
- (c) name, quantity, batch number and reference number of all the starting materials to be used. Mention shall be made of any substance that may 'disappear' in the course of processing;
- (d) a statement of the expected final yield with the acceptable limits, and of relevant intermediate yields, where applicable;
- (e) a statement of the processing location and the principal equipment to be used;
- (f) the methods, or reference to the methods, to be used for preparing the critical equipment including cleaning assembling, calibrating, sterilizing;
- (g) detailed stepwise processing instructions and the time taken for each step;
- (h) the instructions for in-process controls with their limits;
- (i) the requirements for storage conditions of the products, including the container, labelling and special storage conditions where applicable,
- (j) any special precautions to be observed;
- (k) Packing details and specimen labels

19. **Packaging and Batch Processing Records.-** There shall be authorised packaging instructions for each product, pack size and type. These shall include or have a reference to the following:-

- (a) name of the product,
- (b) description of the dosage form, strength and composition;
- (c) the pack size expressed in terms of the number or doses, weight or volume of the product in the final container,
- (d) a complete list of all the packaging materials required for a standard batch size, including quantities, sizes and types, with the code or reference number relating to the specifications of each packaging material;

- (e) reproduction of the relevant printed packaging materials, and specimens indicating where batch number and expiry date of the product have been applied;
 - (f) special precautions to be observed, including a careful examination of the area and equipment in order to ascertain the line clearance before operations begin,
 - (g) a description of the packaging operation, including any significant subsidiary operations and equipment to be used;
 - (h) details of in-process controls with instructions for sampling and acceptance;
 - (i) upon completion of the packing and labelling operation, a reconciliation shall be made between number of labelling and packaging units issued, number of units labeled and packed and excess returned or destroyed. Any significant or unusual discrepancy in the numbers shall be carefully investigated before releasing the final batch.
- 19.1 There shall be Batch Processing Record for each product. It shall be based on the relevant parts of the currently approved Master Formula. The method of preparation of such records included in Master Formula shall be designed to avoid transcription errors;
- 19.2 Before any processing begins, check shall be performed and recorded that the equipment and work station are clear of previous products, documents or materials not required for the planned process, are removed and that equipment is clean and suitable for use.
- 19.3 During processing, the following information shall be recorded at the time each action is taken and, the record shall be dated and signed by the person responsible for the processing operations.
- (a) the name of the product,
 - (b) the number of the batch being manufactured,
 - (c) dates and time of commencement, of significant intermediate stages and of completion of production,
 - (d) name and designation of the person responsible for each stage of production;
 - (e) initials of the operator of different significant steps of production and, where appropriate, of the person who checked each of these operations;
 - (f) the batch number and/or, analytical control number as well as the quantities of each starting material actually weighed,

- (g) any relevant processing operation or event and major equipment used;
- (h) a records of the in-process controls and the initials of the person(s) carrying them out, and the results obtained;
- (i) the amount of product obtained after different and critical stages of manufacture (yield);
- (j) comments or explanations for significant deviations from the expected yield limits shall be given,
- (k) notes on special problems including details, with signed authorization, for , any deviation from the master formula;
- (l) addition of any recovered or reprocessed material with reference to recovery or reprocessing stages.

20. Batch Packaging Records .

- 20.1 A Batch packaging record shall be kept for each batch or part batch processed. It shall be based on the relevant parts of the packaging instructions, and the method of preparation of such records shall be designed to avoid transcription errors.
- 20.2 Before any packaging operation begins, checks shall be made and recorded that the equipments and work stations are clear of previous products, documents or materials not required for the planned packaging operations, and that equipment is clean and suitable for use.

21. Standard Operating Procedures (SOPs) and Records, Regarding, -

21.1 Receipt of Materials-

- 21.1.1 There shall be written Standard Operating Procedures and records for the receipt of each delivery of raw, primary and printed packaging material.
- 21.1.2 The records of the receipts shall include,-
 - (a) the name of the material on the delivery note and the number of containers;
 - (b) the date of receipt,
 - (c) the manufacturer's and/or supplier's name,
 - (d) the manufacturer's batch or reference number,
 - (e) the total quantity, and number of containers, quantity in each container received;

- (f) the control reference number assigned after receipt,
- (g) any other relevant comment or information.

21.1.3. There shall be written standard operating procedures for the internal labelling, quarantine and storage of starting materials, packaging materials and other materials, as appropriate

21.1.4. There shall be Standard Operating Procedures available for each instrument and equipment and shall be placed in close proximity to the equipment.

21.2 Sampling :

21.2.1 There shall be written Standard Operating Procedures for sampling, which include the person(s) authorized to take samples

21.2.2 The sampling instructions shall include:-

- (a). the method of sampling and the sampling plan,
- (b). the equipment to be used,
- (c). any precautions to be observed to avoid contamination of the material or any deterioration in its quality,
- (d). the quantity of samples to be taken,
- (e). instructions for any required sub division or pooling of the samples,
- (f). the type of sample container to be used,
- (g). any specific precautions to be observed, especially in regard to sampling of sterile or hazardous material.

21.3 Batch Numbering .

21.3.1 There shall be Standard Operating Procedures describing the details of the batch (lot) numbering set up with the objective of ensuring that each batch of intermediate, bulk or finished product is identified with a specific batch number.

21.3.2 Batch numbering standard operating procedures applied to a processing stage and to the respective packaging stage shall be related to each other

21.3.3 Batch number allocation shall be immediately recorded, in a logbook. The record shall include date of allocation, product identity and size of batch.

21.4 Testing.—

21.4.1 There shall be written procedures for testing materials and products at different stages of manufacture, describing the methods and equipment to be used. The tests performed shall be recorded

21.5 Records of analysis :

21.5.1 The records shall include the following data:

- (a) name of the material or product and the dosage form
- (b) batch number and, where appropriate the manufacturer and/or supplier,
- (c) references to the relevant specifications and testing procedures
- (d) test results including observations and calculations, and reference to any specifications (limits)
- (e) dates of testing
- (f) initials of the persons who performed the testing,
- (g) initials of the persons who verified the testing and the detailed calculations,
- (h) a statement of release or rejection, and
- (i) signature and date of the designated responsible person

21.5.2 There shall be written standard operating procedures and the associated records of actions taken for

- (a) equipment assembly and validation
- (b) analytical apparatus and calibration
- (c) maintenance, cleaning and sanitation,
- (d) personnel matters including qualification training, clothing hygiene,
- (e) environmental monitoring,
- (f) pest control,
- (g) complaints,
- (h) recalls made,
- (i) returns received

22 Reference samples ; -

- 22.1 Each lot of every active ingredient, in a quantity sufficient to carry out all the tests except sterility and pyrogens / Bacterial Endotoxin Test shall be retained for a period of 3 months after the date of expiry of the last batch produced from that active ingredient
- 22.2 Samples of finished formulations shall be stored in the same containers in which the drug has been actually marketed

23. Reprocessing And Recoveries .—

- 23.1 Where reprocessing is necessary, written procedures shall be established and approved by the Quality Assurance Department that shall specify the conditions and limitations of repeating chemical reactions. Such re-processing shall be validated
- 23.2 If the product batch has to be processed, reprocessing procedure shall be authorized and recorded. An investigation shall be carried out into the causes necessitating re-processing and appropriate corrective measures shall be taken for prevention of recurrence. Re-processed batch shall be subjected to stability evaluation

- 23.3 Recovery of product residue may be carried out, if permitted, in the master production and control records by incorporating it in subsequent batches of the product.

24. Distribution Records —

- 24.1 Prior to distribution or dispatch of a given batch of a drug, it shall be ensured that the batch has been duly tested, approved and released by the quality control personnel. Pre-dispatch inspection shall be performed on each consignment on a random basis to ensure that the correct goods are only dispatched. Detailed instructions for warehousing and stocking of Large Volume Parenterals, if stocked, shall be in existence and shall be complied with after the batch is released for distribution. Periodic audits of warehousing practices followed at distribution centers shall be carried out and records thereof shall be maintained. Standard Operating Procedures shall be developed for warehousing of products.
- 24.2 Records for distribution shall be maintained in a manner that finished batch of a drug is traced to end-user to facilitate prompt and complete recall of the batch, if and when necessary.

25. Validation And Process Validation —

- 25.1 Validation studies shall be an essential part of Good Manufacturing Practices and shall be conducted as per the pre-defined protocols. These shall include validation of processing, testing and cleaning procedures.
- 25.2 A written report summarizing recorded results and conclusions shall be prepared, documented and maintained.
- 25.3 Processes and procedures shall be established on the basis of validation study and undergo periodic revalidation to ensure that they remain capable of achieving the intended results. Critical processes shall be validated, prospectively or retrospectively.
- 25.4 When any new master formula or method of preparation are adopted, steps shall be taken to demonstrate its suitability for routine processing. The defined process, using the materials and equipments, specified, shall be demonstrated to yield a product consistently of required quality.
- 25.5 Significant changes to the manufacturing process, including any change in equipments or materials that may affect product quality and/or the reproducibility of the process, shall be validated.

26. Product recalls .—

- 26.1 A prompt and effective product recall system of defective products shall be devised for timely information of all concerned stockists, wholesalers, suppliers, and end-users within the shortest period. The licensee may make use of both print and electronic media in this regard.
- 26.2 There shall be established written procedure in the form of Standard Operating Procedure for effective recall of products distributed by the licensee. Recall operations shall be capable of initiated promptly down to the level of each distribution channel.
- 26.3 The distribution records shall be readily made available to the person designated for recalls.
- 26.4 The designated person shall record a final report issued including a reconciliation between the delivered and recovered quantities of the products.
- 26.5 The effectiveness of the arrangements for recalls shall be evaluated from time to time.
- 26.6 The recalled products shall be stored separately in a secured segregated area pending final decision on them.

27. Complaints and Adverse Reactions .—

- 27.1 All complaints thereof concerning product quality shall be carefully reviewed and recorded according to written procedures. Each complaint shall be investigated / evaluated by the designated personnel of the Company and records of investigation and remedial action taken thereof shall be maintained.
- 27.2 Reports of serious adverse drug reactions resulting from the use of a drug along with comments and documents shall be forthwith reported to the concerned Licensing Authority.
- 27.3 There shall be written procedures describing the action to be taken, recall to be made of the defective product

- 28. Site Master File.-** The licensee shall prepare a succinct document in the form of 'Site Master File' containing specific and factual Good Manufacturing Practices about the production and/ or control of pharmaceutical manufacturing preparations carried out at the licensed premises. It shall contain the following:-

28 1 General information .—

- (a) brief information of the firm,
- (b) pharmaceutical manufacturing activities as permitted by the licensing authority,
- (c) other manufacturing activities if any, carried out on the premises,
- (d) type of products licensed for manufacture and mentioning the ways they are being manufactured,
- (e) number of employees engaged in the production, quality control, storage and distribution,
- (f) Use of outside scientific, analytical or other technical assistance in relation to manufacture and analysis,
- (h) short description of the Quality Management system of the firm ,
- (i) details of punitive actions, if any taken against the firm,
- (j) product details registered with Government institutions,
- (k) products details registered with foreign countries

28 2 Personnel .—

- (a) organisational chart showing the arrangement for quality assurance, including production and quality control
- (b) qualification, experience and responsibilities of key personnel,
- (c) outline for arrangements for basic and in service training and how the records are maintained,
- (d) health requirements for personnel engaged in production,
- (e) personnel hygiene requirements, including clothing

28 3 Premises .—

- (a) simple plan or description of manufacturing areas with the help of scale,
- (b) nature of construction and fixtures/fittings,
- (c) brief description of ventilation systems More details should be given for critical areas with potential risks of airborne contamination (schematic drawings of systems) Classification of the rooms used for the manufacture of sterile products should be mentioned,
- (d) special areas for the handling of highly toxic, hazardous and sensitizing materials,
- (e) brief description of water systems (schematic drawings of systems), including sanitation,
- (f) description of planned preventive maintenance programmes for premises and of the recording system

28 4 Equipment .—

- (a) brief description of major equipment used in production and control laboratories (a list of equipment required)
- (b) description of planned preventive maintenance programmes for equipment and of the recording system
- (c) qualification and calibration, including the recording systems and arrangements for computerised systems validation

28 5 Sanitation .—

- (a) availability of written specifications and procedures for cleaning manufacturing areas and equipment

- 28.6 *Documentation* .—
- (a) arrangements for the preparation, revision and distribution of necessary documentation for the manufacture;
 - (b) any other documentation related to product quality that is not mentioned elsewhere (e.g. microbiological controls about air and water).
- 28.7 *Production* .—
- (a) brief description of production operations using, wherever possible, flow sheets and charts specifying important parameters;
 - (b) arrangements for the handling of starting materials, packaging materials, and bulk and finished products, including sampling, quarantine, release, and storage.
 - (c) arrangements for the handling of rejected materials and products;
 - (d) brief description of general policy for process validation
- 28.8 *Quality control* .—
- (a) description of the quality control system and of the activities of the quality control department Procedures for the release of finished products.
- 28.9 *Loan licence manufacture and licensee* .
- (a) description of the way in which the Good Manufacturing Practices compliance of the loan licensee is assessed.
- 28.10 *Distribution, complaints, and product recall* . -
- (a) arrangements and recording system for distribution;
 - (b) arrangements for the handling of complaints and product recalls.
- 28.11 *Self-Inspection* .—
- (a) Short description of the self-inspection system indicating whether an outside, independent and experienced external expert was involved in evaluating the manufacturer's compliance with Good Manufacturing Practices in all aspects of production.
- 28.12 *Export of drugs* .—
- (a) details of products exported to different countries,
 - (b) complaints and product recall, if any.

PART I-A

SPECIFIC REQUIREMENTS FOR MANUFACTURE OF STERILE PRODUCTS, PARENTERAL PREPARATIONS (SMALL VOLUME INJECTABLES AND LARGE VOLUME PARENTERALS) AND STERILE OPHTHALMIC PREPARATIONS

Note: *The General Requirements as given in 'Part I of this Schedule relating to Requirements of Good Manufacturing Practices for Premises and Materials for pharmaceutical products shall be complied with, mutatis mutandis, for the manufacture of Sterile products, Parenteral preparations (Small Volume Injectables and Large Volume Parenterals) and Sterile Ophthalmic Preparations. In addition to these requirements, the following Specific Requirements shall also be followed, namely:-*

1

General .

Sterile products, being of very critical and sensitive nature, a very high degree of precautions, preventions and preparations are needed. Dampness, dirt and darkness are to be avoided at all cost to ensure aseptic conditions in all areas. There shall be no let-up in the prescribed standards specially in the matter of supply of water, air, active materials and in the maintenance of hygienic environment.

2. Buildings And Civil Works .—

2.1 The building shall be built on a proper foundation with standardised materials to avoid cracks in critical areas like aseptic solution preparation, filling and sealing rooms.

2.2 Location of services like water, steam, gases etc. shall be such that their servicing or repair shall not pose any threat to the integrity of the facility. Water lines shall not pose any threat of leakage to aseptic area.

2.3 The manufacturing areas shall be clearly separated into support areas (e.g. washing and component preparation areas, storage areas etc.), preparation areas (e.g. bulk manufacturing area, non-aseptic blending areas etc.), change areas and aseptic areas. Operations like removal of outer cardboard wrappings of primary packaging materials shall be done in de-cartoning areas which are segregated from the washing areas. Wooden pallets shall not be taken inside the preparation areas.

2.4 In aseptic areas,—

(a) walls, floors and ceiling should be impervious, non-shedding, non-flaking and non-cracking. Flooring should be continuous and coved to walls;

(b) walls shall be flat, ledges and recesses shall be avoided. Wherever other surfaces join the wall (eg. sterilisers, electric sockets, gas points etc.), these shall be flushed to the wall. Wall shall be coved at the joint with the ceiling and the floor,

(c) ceiling shall be solid and continuous. Light-fittings and air-grills shall be flushed and not hanging from the ceiling;

(d) there shall be no drains;

(e) doors shall be made of non-shedding material. These shall be made preferably of Aluminium or Steel material. Wooden doors shall not be used. Doors shall open towards the higher pressure area so that these close automatically due to air pressure. Doors shall not have handles on them;

(f) windows shall be made of similar material as doors, preferably with double panel and shall be flushed with the walls. If fire escapes are to be provided, these shall be suitably sealed to the walls without any gaps;

(g) the furniture used shall be smooth, washable and made of Steel.

- 2.5 The manufacturing and support areas shall have the same quality of civil structure described above for aseptic areas except the environmental standards varying from critical area
- 2.6 Change rooms with separate entrance and exit space in the form of air locks shall be provided before entry into the sterile product manufacturing areas and then to the aseptic area. Change rooms to aseptic areas shall be clearly demarcated into 'black', 'gray' and 'white' rooms with different levels of activity and air cleanliness. The 'black' change room shall be provided with a hand-washing sink. The sink and its drain in the un-classified (first) change rooms shall be kept clean all the time. The specially designed drain shall be periodically monitored to avoid presence of pathogenic micro-organisms. Change-room doors shall not be opened simultaneously. An appropriate inter-locking system and a visual and / or audible warning system may be installed to prevent the opening of more than one door at a time.
- 2.7 For communication between aseptic areas and non-aseptic areas, hand-free intercom telephones shall be used. These shall be minimum in number.
- 2.8 Material transfer between aseptic areas and outside shall be through suitable air-locks and pass-boxes. Doors of such air-locks and pass-boxes shall have suitable interlocking arrangements.
- 2.9 Personnel welfare areas like rest rooms, tea room, canteen and toilets shall be outside and separated from sterile product manufacturing area.
- 2.10 Animal houses shall be away from the sterile product manufacturing area and shall not share a common entrance or air handling system with the manufacturing area.

3. Air Handling System (Central Air-Conditioning) . -

- 3.1 Air Handling Units for sterile product manufacturing area shall be different from those for other areas. Critical areas, such as aseptic filling area, sterilized components unloading area, change rooms conforming to Grades D, C and B respectively shall have separate Air Handling Units. The filter configuration in the air handling system shall be according to the Grade of air as given in Table I, Table II and Table III below.
- 3.2 For products which are filled aseptically, the filling room shall meet Grade B conditions at rest unattended. This condition shall also be obtained within a period of about 15 minutes of personnel leaving the room and filling operations stopped.
- 3.3 The filling operations shall take place under Grade A conditions which shall be demonstrated under working or simulated working conditions. The Grade A conditions shall be achieved by providing Laminar Air Flow Modules with suitable HEPA filters.

- 3.4 For products which are terminally sterilized, the filling room shall meet Grade C conditions at rest. This condition shall be obtainable within a period of about 15 minutes of personnels leaving the room and filling operations stopped.
- 3.5 Manufacturing and component preparation areas shall meet Grade C conditions within a period of about 30 minutes of personnels leaving the area
- 3.6 After completion of preparation, washed components and vessels shall be protected with Grade C background and, if necessary, under Laminar Air Flow.
- 3.7 The minimum air changes for Grade B and Grade C areas shall not be less than 20 air changes per hour in a room with good air flow pattern and appropriate HEPA filters. For Grade A Laminar Air Flow stations, the air flow rates shall be 0.3 metre per second $\pm 20\%$ (for vertical flows) and 0.45 metre per second $\pm 20\%$ (for horizontal flows)
- 3.8 Differential pressures between areas of different environmental standards shall be at least 15 Pascal (0.06 inches or 1.5 mm water gauge) Suitable manometers shall be installed to measure and verify pressure differential.
- 3.9 The final change rooms shall have the same class of air as specified for the aseptic area. The pressure differentials in the change rooms shall be in the descending order from 'white' to 'black'
- 3.10 Unless there are product specific requirements, temperature and humidity in the aseptic areas shall be 25 degree centigrade and humidity 55%, respectively.

TABLE I
Air Classification System For Manufacture Of Sterile Products

Grade	Maximum number of permitted particles per cubic metre equal to or above		Maximum no. of viable micro-organisms permitted per cubic metre of air
	0.5 – 5 μ	> 5 μ	
A (Class 100) Laminar Air-flow work station	100 – at rest and 3500 – in operation	None	Less Than 1
B (Class 100)	3,500	None	5
C (Class 10,000)	3,50,000	2,000	100

D (Class 100,000)	3,500,000	20,000	500
----------------------	-----------	--------	-----

Notes:

- (a) In order to reach Class 100, 10,000 and 100,000 in clean levels, the number of air changes shall be related to the size of the equipment and the personnel present in the room. It shall be ensured that the air shall be provided with appropriate efficient HEPA filters for class 100 and class 10,000.
- (b) The requirement and limit for the area shall depend on the nature of operation carried out.

TABLE II
Types Of Operations To Be Carried Out In The Various Grades For Aseptic Preparations

Class	Types of operations for aseptic preparations
100 (Grade A & B)	Aseptic preparation and filling
10,000 (Grade C)	Preparation of solution to be filtered
100,000 (Grade D)	Handling of components after weighing

TABLE III
Types of operations To Be Carried Out In The Various Grades For Terminally Sterilized Products

Class	Types of operations for terminally sterilized products
100 (Grade A & B)	Filling of products
10,000 (Grade C)	Preparation of solutions, when usually at risk
100,000 (Grade D)	Preparation of solutions & components for subsequent filling

Note : Use M 3.5, M 5.5 and M 6.5 as the terms for Class 100, 10,000 and 100,000 respectively.

4. Environmental Monitoring.—

- 4.1 All environmental parameters listed under para 3.1 to 3.10 shall be verified and established at the time of installation and thereafter monitored at periodic intervals. The recommended frequencies of periodic monitoring shall be as follows:

- (a) Particulate monitoring in air - 6 Monthly
- (b) HEPA filter integrity testing (smoke testing) – Yearly
- (c) Air change rates - 6 monthly
- (d) Air pressure differentials – Daily
- (e) Temperature and humidity – Daily
- (f) Microbiological monitoring by settle plates and/or swabs in aseptic areas / at decreased frequency in other areas - Daily.

Note: The above frequencies of validations shall be changed as per the requirements and load in individual cases.

- 4.2 There shall be a written environmental monitoring programme and microbiological results shall be recorded. Recommended limits for microbiological monitoring of clean areas "in operation" are as given in the table below

TABLE
Recommended Limits for microbiological monitoring of clean areas "in operation"

Class	Air sample Cfu/m ³	Settle plates (dia 90 mm cfu/4 hrs)	Contact plates (dia 55 mm) cfu per plate	Glove points (five fingers) cfu per glove
100 A	<1	<1	<1	<1
100 B	10	5	5	5
10,000	100	50	25	-
100,000	200	100	50	-

Notes

(a) *These are average values*

(b) *Individual settle plates may be exposed for not less than four hours*

- 4.3 Appropriate action shall be taken immediately if the result of particulate and microbiological monitoring indicates that the counts exceed the limits. The Standard Operating Procedures shall contain corrective action. After major engineering modification to the HVAC system of any area, all monitoring shall be re-performed before production commences.

5 Garments.—

- 5.1 This section covers garments required for use by personnel working only in aseptic areas. Outdoor clothing shall not be brought into the sterile areas.
- 5.2 These garments shall be made of non-shedding and tight weave material. Cotton garments shall not be used. The garments shall shed virtually no fibers or particulate matter.
- 5.3 The clothing and its quality shall be adopted to the process and the work place and worn in such a way as to protect the product from contamination. Garments shall be single piece with fastenings at cuffs, neck and at legs to ensure close fit. Trouser legs shall be tucked inside the over boots. Suitable design of garments shall either include hood (head-cover) or separate hood which can be tucked inside the over-all. Pockets, pleats and belts shall be avoided in garments. Zips shall be of plastic material. Garments with damaged zips shall not be used.

- 5.4 Only clean, sterilized and protective garments shall be used at each work session.
- 5.5 Gloves shall be made of latex and shall be powder-free. These shall be long enough to cover wrists completely and allow the over-all cuff to be tucked in. The use of disposable and single-use gloves is necessary.
- 5.6 The footwear shall be of suitable plastic or rubber material and shall be daily cleaned with a bactericide. Footwear covers made of same fabric as that of garments shall be used to cover the boots and these shall be washed and sterilized after each day of use. The use of disposable and single-use foot wears is advisable.
- 5.7 Safety goggles or numbered glasses with side extensions shall be used inside aseptic areas. These shall be sanitized by a suitable method.
- 5.8 Garment changing procedure shall be documented and operators trained in this aspect. A full size mirror shall be provided in the final change room for the operator to verify that he is appropriately attired in the garments. Periodic inspection of the garments shall be done by responsible staff.
6. **Sanitation** —
 - 6.1 There shall be written procedures for the sanitation of sterile processing facilities. Employees carrying out sanitation of aseptic areas shall be trained specifically for this purpose.
 - 6.2 Different sanitizing agents shall be used in rotation and the concentrations of the same shall be as per the recommendations of the manufacturer. Records of rotational use of sanitizing agents shall be maintained.
 - 6.3 Distilled water freshly collected directly from the distilled water plant or water maintained above 70 degree centigrade from re-circulation loop shall be used for dilution of disinfectants. Alternately, distilled water sterilized by autoclaving or membrane filtration shall be used. The dilution shall be carried out in the 'white' change room.
 - 6.4 Where alcohol or Isopropyl alcohol is used for dilution of disinfectants for use as hand sprays, the preparation of the same may be done in the bulk preparation area and the diluted solution membrane-filtered into suitable sterile containers held in the aseptic area.
 - 6.5 Diluted disinfectants shall bear 'use before' based on microbiological establishment of their germicidal properties. The solutions shall be adequately labeled and documents maintained.
 - 6.6 Formaldehyde or any other equally effective fumigant is recommended for the fumigation of new aseptic areas or after major civil modifications. There shall be Standard Operating Procedures for this purpose. Its use

for routine use shall be discouraged and equally effective surface cleaning regime shall be followed

- 6.7 Cleaning of sterile processing facilities shall be undertaken with air suction devices.
- 6.8 Air particulate quality shall be evaluated on a regular basis and records maintained.

7. EQUIPMENT.

- 7.1 The special equipment required for manufacturing sterile products includes component washing machines, steam sterilisers, dry heat sterilizers, membrane filter assemblies, manufacturing vessels, blenders, liquid filling machines, powder filling machines, sealing and labelling machines, vacuum testing chambers, inspection machines, lyophilisers pressure vessels etc. Suitable and fully integrated washing – sterilizing – filling lines may be provided depending upon the type and volume of activity.
- 7.2 Unit-sterilizers shall be double ended with suitable interlocking arrangements between the doors. Sterilization effectiveness shall be established initially and then periodically by carrying out thermal mapping of the chamber and biological inactivation studies using microbial spore indicators. Various sterilization parameters shall be established based on these studies and documented. For membrane filters used for filtration, sterilization, appropriate filter integrity tests, shall be carried out before and after filtration.
- 7.3 Filling machines shall be challenged initially and then at periodic intervals by simulation trials including sterile media fill. Standard Operating Procedures and acceptance criteria for media fills shall be established, justified and documented. Special simulation trial procedures shall be developed, validated and documented for special products like ophthalmic ointments.
- 7.4 The material of construction for the parts which are in direct contact with products and manufacturing vessels may be stainless steel 316 or Borosilicate glass (in the case of glass containers) and tubing shall be capable of being washed and autoclaved.
- 7.5 On procurement, installation qualification of each of the equipment shall be done by engineers with the support of production and quality assurance personnel. Equipment for critical processes like aseptic filling and sterilisers shall be suitably validated according to a written programme before putting them to use.
- 7.6 Standard Operating Procedures shall be available for each equipment for its calibration and operation and cleaning. Gauges and other measuring devices attached to equipment shall be calibrated at suitable intervals against a written programme. Calibration status of equipment and gauges

shall be adequately documented and displayed

8 Water and Steam System ,

- 8 1 Potable water meeting microbiological specification of not more than 500 cfu / ml and absence of individual pathogenic micro-organisms - *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* per 100 ml sample shall be used for the preparation of purified water
- 8 2 Purified water prepared by de-mineralization shall meet microbiological specification of not more than 100 cfu per ml and absence of pathogenic micro-organisms in 100 ml. Purified water shall also meet IP specifications for chemical quality. Purified water shall be used for hand washing in change rooms and initial container and machine parts washing
- 8 3 Water for Injection (hereinafter referred as WFI) shall be prepared from potable water or purified water meeting the above specifications by distillation. Water for Injection shall meet microbiological specification of not more than 10 cfu per 100 ml. WFI shall also meet IP specification for Water for Injection and have an endotoxin levels of not more than 0.25 EU/ml. Bulk solutions of liquid parenterals shall be made in WFI. Final rinse of product contact containers and machine parts shall be done with WFI. Disinfectant solutions for use in aseptic areas shall be prepared in WFI
- 8 4 Water for Injection for the manufacture of liquid injectables shall be freshly collected from the distillation plant or from a storage or circulation loop where the water has been kept above 80 degree centigrade. At the point of collection, water may be cooled using suitable heat exchanger
- 8 5 Water for non-injectable sterile products like eye drops shall meet IP specifications for purified water. In addition, microbiological specification of not more than 10 cfu per 100 ml and absence of *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacteria coli* in 100 ml shall also be met
- 8 6 Purified water and Distilled water shall be stored in steam jacketted stainless steel tanks of suitable size and the tanks shall have hydrophobic bacterial retention with 0.2 μ vent filters. The filters shall be suitably sterilised at periodic intervals. The distribution lines for purified water and distilled water shall be of stainless steel 316 construction and shall not shed particles
- 8 7 There shall be a written procedure and programme for the sanitation of different water systems including storage tanks, distribution lines, pumps and other related equipments. Records of sanitation shall be maintained and periodically validated
- 8 8 There shall be written microbiological monitoring programme for different types of water. The results shall justify the frequency of sampling and

testing. Investigation shall be carried out and corrective action taken in case of deviation from prescribed limits.

- 8.9 Steam coming in contact with product, primary containers and other product contact surfaces shall be sterile and pyrogen free. The steam condensate shall meet microbiological specification of not more than 10 cfu per 100 ml. The condensate shall also meet IP specification for Water for Injection and have an endotoxin levels of not more than 0.25 EU/ml. There shall be a suitable schedule for the monitoring of steam quality.

9. **Manufacturing Process.**

- 9.1 Manufacture of sterile products shall be carried out only in areas under defined conditions.
- 9.2 Bulk raw materials shall be monitored for bio-burden periodically. Bio-burden of bulk solution prior to membrane filtration shall be monitored and a limit of not more than 100 cfu per ml is recommended.
- 9.3 Bulk solutions shall be sterile-filtered within 12 hours of preparation and the filtered sterile-bulk shall be filled within a short period of time but not exceeding 72 hours.
- 9.4 Gases coming in contact with sterile product shall be filtered through two 0.2 μ hydrophobic membrane filters in series. These membrane filters shall be tested for integrity. Gas cylinders shall not be taken inside aseptic areas.
- 9.5 Washed containers shall be sterilised immediately before use. Sterilised containers, if not used, shall be rinsed with distilled or filtered purified water and re-sterilised.
- 9.6 Each lot of finished product shall be filled in one continuous operation. In case of filling of one batch in more than one operation, each lot shall be tested separately for sterility and held separately till sterility test results are known.
- 9.7 Special care shall be exercised while filling powder products so as not to contaminate the environment during transfer of powder to filling machine-hopper.

10. **FLOW-FILL-SEAL TECHNOLOGY OR BLOW-FILL-SEAL TECHNOLOGY.**

- 10.1 Flow-Fill-Seal or Blow-Fill-Seal units are specially built foreign machines in which in one-continuous-operation, containers are formed from a thermoplastic granulate, filled and then sealed, all by one-automatic-machine. Both types of machines used for aseptic production shall be fitted with an effective Class 100 (Grade A) air shower.

Note:

- (i) *These shall be installed in at least Class 10,000 environment*
- (ii) *These shall comply with the viable and non-viable limits 'at rest' and shall be operated at only the viable limit*

10 2 Flow-Fill-Seal/Blow-Fill-Seal machines used for the manufacture of products for terminal sterilization shall be installed in at least a Class 100,000 environment and the filling zone within the machine shall fulfil Class 100 requirements

10 3 Terminally Sterilized Products. —

10 3 1 Preparation of primary packaging material such as glass bottles, ampoules, rubber stoppers shall be done in at least Class 100,000 environment Where there is unusual risk to the product because of microbial contamination, the above operation shall be done in Class 10,000 environment All the processes used for component preparation shall be validated

10 3 2 Filling of products requiring terminal sterilization shall be done under Class 100 environment with a Class 10,000 background

10 4 Preparation of solutions which are to be sterilized by filtration shall be done in Class 10,000 environment, and if not to be filtered, the preparation of materials and products shall be in a Class 100 environment with Class 100 in background

10 5 Filtration (Membrane),

- (i) Solutions for Large Volume Parenterals shall be filtered through a non-fiber releasing, sterilizing grade cartridge filter of nominal pore size of 0 22 μ for aseptic filling whereas 0 45 μ porosity shall be used for terminally sterilized products
- (ii) A second filtration using another 0 22 μ , sterilizing grade cartridge filter shall be performed immediately prior to filling Process specifications shall indicate the maximum time during which a filtration system may be used Such time length shall preclude microbial build-up to levels that may affect the microbiological quality of the Large Volume Parenterals
- (iii) The integrity of the sterilized filter shall be verified before use and shall be confirmed immediately after use by an appropriate method such as a Bubble Point Diffusive Flow or Pressure Hold Test

10 6 Sterilization (Autoclaving),

10 6 1 Before any sterilization process is adopted its suitability for the product and its efficacy in achieving the desired sterilizing conditions in all parts of each type of load pattern to be processed, shall be demonstrated by physical measurements and by biological indicators, where appropriate

10 6 2 All the sterilization processes shall be appropriately validated The validity

of the process shall be verified at regular intervals, but at least annually. Whenever significant modifications have been made to the equipment and product, records shall be maintained thereof.

- 10.6.3 The sterilizer shall be double ended to prevent mix-ups.
- 10.6.4 Periodic bio-burden monitoring of products before terminal sterilization shall be carried out and controlled to limits specified for the product in the Master Formula.
- 10.6.5 The use of biological indicators shall be considered as an additional method for monitoring the sterilization. These shall be stored and used according to the manufacturer's instructions. Their quality shall be checked by positive controls. If biological indicators are used, strict precautions shall be taken to avoid transferring microbial contamination from them.
- 10.6.6 There shall be clear means of differentiating 'sterilized' and 'unsterilized' products. Each basket, tray or other carrier of products or components shall be clearly labelled with the name of the material, its batch number, and sterilization status. Indicators shall be used, where appropriate, to indicate whether a batch (or sub-batch) has passed through the sterilization process.
- 10.6.7 Sterilization records shall be available for each sterilization run and may also include thermographs and sterilization monitoring strips. They shall be maintained as part of the batch release procedure.

10.7 Sterilization (By Dry Heat).—

- 10.7.1 Each heat sterilization cycle shall be recorded on a time/temperature chart of a suitable size by appropriate equipment of the required accuracy and precision. The position of temperature probes used for controlling and/or recording shall be determined during the validation and, where applicable, shall also be checked against a second independent temperature probe located in the same position. The chart shall form a part of the batch record. Container mapping may also be carried out in case of Large Volume Parenterals.
- 10.7.2 Chemical or biological indicators may also be used, but shall not take the place of physical validation.
- 10.7.3 Sufficient time shall be allowed for the load to reach the required temperature before measurement of sterilizing time commences. This time shall be determined for each type of load to be processed.
- 10.7.4 After the high temperature phase of a heat sterilization cycle, precautions shall be taken against contamination of sterilised load during cooling. Any cooling fluid or gas in contact with the product shall be sterilised unless it can be shown that any leaking container would not be approved for use. Air inlet and outlets shall be provided with bacteria retaining filters.

- 10.7.5 The process used for sterilization by dry heat shall include air-circulation within the chamber and the maintenance of a positive pressure to prevent the entry of non-sterile air. Air inlets and outlets should be provided with micro-organism retaining filters. Where this process of sterilization by dry heat is also intended to remove pyrogens, challenge tests using Endotoxins would be required as part of the validation.

10.8 Sterilization (By Moist Heat) —

- 10.8.1 Both temperature and pressure shall be used to monitor the process. Control instrumentation shall normally be independent of monitoring instrumentation and recording charts. Where automated control and monitoring systems are used for these applications, these shall be validated to ensure that critical process requirements are met. System and cycle faults shall be registered by the system and observed by the operator. The reading of the independent temperature indicator shall be routinely checked against the chart-recorder during the sterilization period. For sterilizers fitted with a drain at the bottom of the chamber, it may also be necessary to record the temperature at this position throughout the sterilization period. There shall be frequent leak tests on the chamber when vacuum phase is part of the cycle.
- 10.8.2 The items to be sterilized, other than products in sealed containers, shall be wrapped in a material which allows removal of air and penetration of steam but which prevents re-contamination after sterilization. All parts of the load shall be in contact with the sterilizing agent at the required temperature for the required time.
- 10.8.3 No Large Volume Parenteral, shall be subjected to steam sterilization cycle until it has been filled and sealed.
- 10.8.4 Care shall be taken to ensure that steam used for sterilization is of suitable quality and does not contain additives at a level which could cause contamination of the product or equipment.

10.9 Completion/ Finalisation of Sterile Products —

- 10.9.1 All unit operations and processes in the manufacture of a batch shall have a minimum time specified and the shortest validated time shall be used from start of a batch to its ultimate release for distribution.
- 10.9.2 Containers shall be closed by appropriately validated methods. Containers closed by fusion, e.g. glass or plastic ampoules shall be subjected to 100% integrity testing. Samples of other containers shall be checked for integrity according to appropriate procedures.
- 10.9.3 Containers sealed under vacuum shall be tested for required vacuum conditions

- 10.9.4 Filled containers of parenteral products shall be inspected individually for extraneous contamination or other defects. When inspection is done visually, it shall be done under suitably and controlled conditions of illumination and background. Operators doing the inspection shall pass regular eye-sight checks, with spectacles, if worn, and be allowed frequent rest from inspection. Where other methods of inspection are used, the process shall be validated and the performance of the equipment checked at suitable intervals. Results shall be recorded.

11. Product Containers And Closures .

- 11.1 All containers and closures intended for use shall comply with the pharmacopoeial and other specified requirements. Suitable validity test, sample sizes, specifications, test methods, cleaning procedures and sterilization procedures, shall be used to assure that containers, closures and other component parts of drug packages are suitable and are not reactive, additive, adsorptive or leachable or to present a risk of toxicity to an extent that significantly affects the quality or purity of the drug. No second hand or used containers and closures shall be used.
- 11.2 Plastic granules used in form fill-seal machines for the packing of Large Volume Parenteral shall be tested for freedom from bacterial endotoxin. These shall also comply with the pharmacopoeial requirements including physico-chemical and biological tests.
- 11.3 All containers and closures before use, shall be rinsed finally with distilled water according to written procedure.
- 11.4 The design of closures, containers and stoppers shall be such as to make cleaning easy and also to make an airtight seal when fitted to the bottles.
- 11.5 It shall be ensured that containers and closures chosen for a particular product are such that when coming into contact they are not absorbed into the product and they do not affect the product adversely. The closures and stoppers should be of such quality substances as not to affect the quality of product and avoid the risk of toxicity.
- 11.6 Whenever glass bottles are used, the written schedule of cleaning shall be laid down and followed. Where bottles are not dried after washing, these shall be finally rinsed with distilled water or pyrogen free water, as the case may be, according to written procedure..
- 11.7 Individual containers of parenterals, Ophthalmic preparations shall be examined against black/white background fitted with defused light after filling so as to ensure freedom from contamination and foreign matters.
- 11.8 **Glass bottles .—**
- 11.8.1 Shape and design of the glass bottle shall be rational and standardized. Glass bottles made of USP Type - I and USP Type-II glass shall only be used. Glass bottles shall not be reused. Before use, USP Type- II bottles shall be validated for the absence of particulate matter generation over a period of the shelf-life of the product and shall be regularly monitored after

production following statistical sampling methods

11.9 Plastic Containers .

11.9.1 Pre-formed plastic containers intended to be used for the packing of Large Volume Parenteral shall be moulded in-house by one-continuous operation through an automatic machine

11.9.2 Blowing, filling and sealing (plugging) operations shall be conducted in room(s) conforming to at-least Class 10,000 environment. Entry to the area where such operations are undertaken, these shall be through a series of air locks. Blowers shall have an air supply which is filtered through 0.2 μ filters. Removal of runners and plugging operations shall be conducted under a laminar airflow bench.

11.10 Rubber stoppers .

11.10.1 The rubber stoppers used for Large Volume Parenterals shall be only of Bromobutyl rubber or Chlorobutyl rubber. Other rubber stoppers including lacquer-coated rubber stoppers shall not be used

11.10.2 The rubber stoppers shall comply to specifications prescribed in current edition of Indian Pharmacopoeia.

12 Documentation .—

12.1 The manufacturing records relating to manufacture of sterile products shall indicate the following details:-

- (1) Serial number of the Batch Manufacturing Record
- (2) Name of the product
- (3) Reference to Master Formula Record
- (4) Batch / Lot number
- (5) Batch / Lot size
- (6) Date of commencement of manufacture and date of completion of manufacture.
- (7) Date of manufacture and assigned date of expiry.
- (8) Date of each step in manufacturing.
- (9) Names of all ingredients with grade of quality.
- (10) Quantity of all ingredients.
- (11) Control reference numbers for all ingredients.
- (12) Time and duration of blending, mixing etc. whenever applicable.
- (13) pH of solution whenever applicable.
- (14) Filter integrity testing records.
- (15) Temperature and humidity records whenever applicable.
- (16) Records of plate-counts whenever applicable.
- (17) Results of pyrogen and/or bacterial endotoxin & Toxicity.
- (18) Records of weight or volume of drug filled in containers.
- (19) Bulk sterility.
- (20) Leak test records

- (21) Inspection records
- (22) Sterilization records including autoclave leakage test records, load details, date, duration, temperature, pressure etc
- (23) Container washing records
- (24) Total number of containers filled
- (25) Total number of containers rejected at each stage.
- (26) Theoretical yield, permissible yield and actual yield and variation thereof
- (27) Clarification for variation in yield beyond permissible yield
- (28) Reference numbers of relevant analytical reports
- (29) Details of reprocessing, if any.
- (30) Name of all operators carrying out different activities.
- (31) Environmental monitoring records
- (32) Specimens of printed packaging material
- (33) Records of destruction of rejected containers and printed packaging materials
- (34) Signature of the competent technical staff responsible for manufacture and countersignature of competent staff responsible for testing

Notes: (1) *Products shall be released only after complete filling and testing*

(2) *Sterility, Pyrogens, Bacterial endotoxins tests shall be maintained in the analytical records.*

(3) *Validation details and simulation trial records shall be maintained separately.*

(4) *Records of environmental monitoring like temperature, humidity, microbiological data etc. shall be maintained. Records of periodic servicing of HEPA filters, sterilizers and other periodic maintenance of facilities and equipment carried out shall also be maintained.*

(5) *Separate facilities shall be provided for filling-cum-sealing of Small Volume Injectables and Large Volume Parenterals.*

(6) *Separate facilities shall be provided for manufacture of Large volume parenterals in glass containers and/or plastic containers.*

(7) *For manufacture of Large volume parenterals in plastic containers, it is advisable to install automatic, (with all operations) Flow-Fill-Seal machines having one-continuous operation.*

PART I-B
SPECIFIC REQUIREMENTS FOR MANUFACTURE OF ORAL SOLID
DOSAGE FORMS (TABLETS AND CAPSULES)

Note: *The General Requirements as given in Part I of this Schedule relating to Requirements of Good Manufacturing Practices for Premises and Materials for pharmaceutical products shall be complied with, mutatis mutandis, for the manufacture of Oral Solid Dosage Forms (Tablets and capsules). In addition to these requirements, the following Specific Requirements shall also be followed, namely:-*

1. General,—

- 1.1 The processing of dry materials and products creates problems of dust control and cross-contamination. Special attention is, therefore, needed in the design, maintenance and use of premises and equipments in order to overcome these problems. Wherever possible, enclosed dust control manufacturing systems shall be employed
- 1.2 Suitable environmental conditions for the products handled shall be maintained by installation of air-conditioning wherever necessary. Effective air-extraction systems, with discharge points sited to avoid contamination of other products and processes shall be provided. Filters shall be installed to retain dust and to protect the factory and local environment
- 1.3 Special care shall be taken to protect against subsequent contamination of the product by particles of metal or wood. The use of metal detectors is recommended. Wooden equipment should be avoided. Screens, sieves, punches and dies shall be examined for wear or breakage before and after each use.
- 1.4 All ingredients for a dry product shall be sifted before use unless the quality of the input material can be assured. Such sifting shall normally be carried out at dedicated areas
- 1.5 Where the facilities are designed to provide special environmental conditions or pressure differentials between rooms, these conditions shall be regularly monitored and any out of specification results brought to the immediate attention of the Production and Quality assurance departments which shall be immediately attended to
- 1.6 Care shall be taken to guard against any material lodging and remaining undetected in any processing or packaging equipment. Particular care shall be taken to ensure that any vacuum, compressed air or air-extraction nozzles are kept clean and that there is no evidence of lubricants leaking into the product from any contact part of the equipments

2. Sifting, mixing and granulation,

- 2.1 Unless operated as a closed system, mixing, sifting and blending equipments shall be fitted with dust extractors.

- 2.2 Residues from sieving operations shall be examined periodically for evidence of the presence of unwanted materials
- 2.3 Critical operating parameters like time, power and temperature, for each mixing, blending and drying operation shall be specified in a Master Formula, monitored during processing, and recorded in the batch records.
- 2.4 Filter bags fitted to fluid-bed-drier shall not be used for different products, without being washed in-between use. With certain-highly potent or sensitising products, bags specific to one product only shall be used. Air entering the drier shall be filtered. Steps shall be taken to prevent contamination of the site and local environment by dust in the air leaving the drier due to close positioning of the air- inlets and exhaust.
- 2.5 Granulation and coating solutions shall be made, stored and used in a manner which minimises the risk of contamination or microbial growth

3 **Compression (Tablets).**

- 3.1. Each tablet compressing machines shall be provided with effective dust control facilities and be sited to avoid product mix-up. Unless the same product is being made on each machine, or unless the compression machine itself provides its own enclosed air controlled environment, the machines shall be installed in separate cubicles
- 3.2. Suitable physical, procedural and labelling arrangements shall be made to prevent mix-up of materials, granules and tablets on compression machinery.
- 3.3. Accurate and calibrated weighing equipment shall be readily available and used for in-process monitoring of tablet weight variation. Procedures used shall be capable of detecting out-of-limits tablets
- 3.4. At the commencement of each compression run and in case of multiple compression points in a compression machine, sufficient individual tablets shall be examined at fixed intervals to ensure that a tablet from each compression station or from each compression point has been inspected for suitable pharmacopoeial parameters like 'appearance', 'weight variation', 'disintegration', 'dissolution', 'hardness', 'friability' and 'thickness'. The results shall be recorded as part of the batch documentation
- 3.5 Tablets shall be de dusted, preferably by automatic device, and shall be monitored for the presence of foreign materials besides any other defects
- 3.6 Tablets shall be collected into clean, labeled containers
- 3.7 Rejected or discarded tablets shall be isolated in identified containers and their quantity recorded in the Batch Manufacturing Record

- 3.8 In-process control shall be employed to ensure that the products remain within specification. During compression, samples of tablets shall be taken at regular intervals of not greater than 30 minutes to ensure that they are being produced in compliance with specified in-process specification. The tablets shall also be periodically checked for additional parameters such as 'appearance', 'weight variation', 'disintegration', 'dissolution', 'hardness', 'friability' and 'thickness', and contamination by lubricating oil

4. Coating (Tablets),—

- 4.1 Air supplied to coating pans for drying purposes shall be filtered air and of suitable quality. The area shall be provided with suitable exhaust system and environment control (temperature, humidity) measures.
- 4.2 Coating solutions and suspensions shall be made afresh and used in a manner, which shall minimize the risk of microbial growth. Their preparation and use shall be documented and recorded.

5. Filling of Hard Gelatin Capsule,

Empty capsules shells shall be regarded as 'drug component' and treated accordingly. They shall be stored under conditions which shall ensure their safety from the effects of excessive heat and moisture.

6. Printing (Tablets And Capsules),

- 6.1 Special care shall be taken to avoid product mix-up during any printing of tablets and capsules. Where different products, or different batches of the same product, are printed simultaneously the operations shall adequately be segregated. Edible grade colours and suitable printing ink shall be used for such printing.
- 6.2 After printing, tablets and capsules shall be approved by Quality control before release for packaging or sale.

7. Packaging (Strip And Blister),—

- 7.1. Care shall be taken when using automatic tablet and capsule counting, strip and blister packaging equipment to ensure that all 'rogue' tablets, capsules or foils from a packaging operation are removed before a new packaging operation is commenced. There shall be an independent recorded check of the equipment before a new batch of tablets or capsules is handled.
- 7.2. Uncoated tablets shall be packed on equipment designed to minimize the risk of cross-contamination. Such packaging shall be carried out in an isolated area when potent tablets or beta lactam containing tablets are being packed.
- 7.3. The strips coming out of the machine shall be inspected on the conveyor belt itself for defects such as misprint, cuts on the foil, missing tablets and improper sealing.
- 7.4. Integrity of individual packaging strips and blisters shall be subjected to vacuum test periodically to ensure leak proofness of each pocket strips and blisters and records maintained.

PART I-C

**SPECIFIC REQUIREMENTS FOR MANUFACTURE OF ORAL LIQUIDS
(SYRUPS, ELIXIRS, EMULSIONS AND SUSPENSIONS)**

Note: *The General Requirements as given in Part I of this Schedule relating to Requirements of Good Manufacturing Practices for Premises and Materials for pharmaceutical products shall be complied with, mutatis mutandis, for the manufacture of (Syrups, Elixirs, Emulsions and Suspensions). In addition to these requirements, the following Specific Requirements shall also be followed, namely:-*

1. Building And Equipment, —

- 1.1 The premises and equipment shall be designed, constructed and maintained to suit the manufacturing of Oral Liquids. The layout and design of the manufacturing area shall strive to minimize the risk of cross-contamination and mix-ups.
- 1.2 Manufacturing area shall have entry through double door air-lock facility. It shall be made fly proof by use of 'fly catcher' and/or 'air curtain'.
- 1.3 Drainage shall be of adequate size and have adequate traps, without open channels and design shall be such so as to prevent back flow. Drains shall be shallow to facilitate cleaning and disinfecting.
- 1.4 The production area shall be cleaned and sanitized at the end of every production process.
- 1.5 Tanks, containers, pipe work and pumps shall be designed and installed so that they can be easily cleaned and sanitized. Equipment design shall be such as to prevent accumulation of residual microbial growth or cross-contamination.
- 1.6 Stainless Steel or any other appropriate material shall be used for parts of equipments coming in direct contact with the products. The use of glass apparatus shall be minimum.
- 1.7 Arrangements for cleaning of containers, closures and droppers shall be made with the help of automatic machines equipped with high pressure air, water and steam jets.
- 1.8 The furniture used shall be smooth, washable and made of stainless steel.

2. Purified Water, —

- 2.1 The chemical and microbiological quality of purified water used shall be specified and monitored routinely. The microbiological evaluation shall include testing for absence of pathogens and shall not exceed 100 cfu/ml (as per Appendix 12.5 of IP 1996).

- 2.2 There shall be written procedure for operation and maintenance of purified water system. Care shall be taken to avoid the risk of microbial proliferation with appropriate methods like recirculation, use of UV treatment, treatment with heat and sanitizing agent. After any chemical sanitisation of the water system, a flushing shall be done to ensure that sanitizing agent has been effectively removed.
- 3 **Manufacturing, -**
 - 3.1 Manufacturing personnels shall wear non fiber shedding clothing to prevent contamination of the product.
 - 3.2 Materials likely to shed fiber like gunny-bags, wooden pallets shall not be carried into the area where products or cleaned containers are exposed.
 - 3.3 Care shall be taken to maintain the homogeneity of emulsion by use of appropriate emulsifier and suspensions by use of appropriate stirrer during filling. Mixing and filling process shall be specified and monitored. Special care shall be taken at the beginning of filling process, after stoppage and at the end of the process to ensure that the product is uniformly homogenous during the filling process.
 - 3.4 The primary packaging area shall have an air supply which is filtered through 5 micron filters. The temperature of the area shall not exceed 25 degree centigrade.
 - 3.5 When the bulk product is not immediately packed, the maximum period of storage and the storage conditions shall be specified in the Master Formula. The maximum period of storage time of a product in the bulk stage shall be validated.

PART I-D

Specific Requirements for Manufacture of Topical Products i.e. External Preparations (Creams, Ointments, Pastes, Emulsions, Lotions, Solutions, Dusting powders and identical products).

Note: *The General Requirements as given in Part I of this Schedule relating to Requirements of Good Manufacturing Practices for Premises and Materials for pharmaceutical products shall be complied with, mutatis mutandis, for the manufacture of Topical Products i.e. External Preparations (Creams, Ointments, Pastes, Emulsion, Lotions, Solutions, Dusting powders and identical products used for external applications.) In addition to these requirements, the following Specific Requirements shall also be followed, namely -*

- 1 The entrance to the area where topical products are manufactured shall be through a suitable airlock. Outside the airlock, suitable insectocutors shall be installed.

- 2 The air to this manufacturing area shall be at least filtered through 20 μ air filters and shall be air conditioned. The area shall be suitably ventilated.
- 3 The area shall be fitted with suitable capacity exhaust system to effectively remove vapours, fumes, smoke, floating dust particles.
- 4 Equipment used shall be designed and maintained to prevent the product from being accidentally contaminated with any foreign matter or lubricant.
- 5 No rags or dusters shall be used in the process of cleaning or drying the process equipment or accessories used.
- 6 Water used in the compounding shall be Purified Water IP which shall be freshly boiled and cooled. Alternatively, freshly collected Distilled water may be used.
- 7 Powders, whenever used, shall be suitably sieved before use.
- 8 Heating of base and vehicles like petroleum jelly shall be done in separate mixing area in jacketed vessels using steam or electricity.
- 9 Separate packing section shall be provided for primary packaging of the products.

PART I-E
SPECIFIC REQUIREMENTS FOR MANUFACTURE OF METERED-DOSE INHALERS (MDI)

Note: *The General Requirements as given in Part I of this Schedule relating to Requirements of Good Manufacturing Practices for Premises and Materials for pharmaceutical products shall be complied with mutatis mutandis, for the manufacture of Metered Dose Inhalers (MDI). In addition to these requirements, the following Specific Requirements shall also be followed, namely -*

1 General, —

Manufacture of Metered-Dose-Inhalers shall be done under conditions which shall ensure minimum microbial and particulate contamination. Assurance of the quality of components and the bulk product is very important. Where medicaments are in suspended state, uniformity of suspension shall be established.

2 Building and civil works, —

- 2.1 The building shall be located on a solid foundation to reduce risk of cracking of walls and floor due to movement of equipments and machinery.
- 2.2 All building surfaces shall be impervious, smooth and non-shedding. Flooring shall be continuous and coved to walls. Ceiling shall be solid, continuous and

coved to walls. Light fittings and air-grills shall be flushed to ceiling. All service lines requiring maintenance shall be erected in such a manner that these are accessible from outside the production area.

- 2.3 The manufacturing area shall be segregated into change rooms for personnel, container preparation area, bulk preparation and filling area, quarantine area and spray testing and packing area
- 2.4 Secondary change rooms shall be provided for operators to change from factory clothing to special departmental clothing before entering the manufacturing and filling area.
- 2.5 Separate area shall be provided for de-cartoning of components before they are air washed.
- 2.6 The propellants used for manufacture shall be delivered to the manufacturing area distribution system by filtering through 2 μ filters. The bulk containers of propellants shall be stored, suitably identified, away from the manufacturing facilities.

3. Environmental Conditions .

- 3.1 Where products or clean components are exposed, the area shall be supplied with filtered air of Class C
- 3.2 The requirement of temperature and humidity in the manufacturing area shall be decided, depending on the type of product and propellants handled in the facility. Other support areas shall have comfort levels of temperature and humidity.
- 3.3. There shall be a difference in room pressure between the manufacturing area and the support areas and the differential pressure shall be not less than 15 Pascals (0.06 inches or 1.5 mm Water gauge).
- 3.4 There shall be a written schedule for the monitoring of environmental conditions. Temperature and humidity shall be monitored daily

4. Garments,—

- 4.1 Personnel in the manufacturing and filling section shall wear suitable single – piece-garment made out of non shedding, tight weave material. Personnel in support areas shall wear clean factory uniforms
- 4.2 Gloves made of suitable material having no interaction with the propellants shall be used by the operators in the manufacturing and filling areas. Preferably, disposable gloves shall be used
- 4.3 Suitable department specific foot wear and goggles shall be used by the personnels.

5. Sanitation.—

- 5.1 There shall be written procedures for the sanitation of the MDI manufacturing facility. Special care shall be taken to handle residues and rinses of propellants.
- 5.2 Use of water for cleaning shall be restricted and controlled. Routinely used disinfectants are suitable for sanitising the different areas. Records of sanitation shall be maintained

6. Equipment.—

- 6.1 Manufacturing equipments shall be of closed system. The vessels and supply lines shall be of stainless steel.
- 6.2 Suitable check weights, spray testing machines and labelling machines shall be provided in the department.
- 6.3 All the equipment shall be suitably calibrated and their performance validated on receipt and there after periodically

7. Manufacture.—

- 7.1 There shall be an approved Master Formula Records for the manufacture of metered dose inhalers. All propellants, liquids and gases, shall be filtered through 2 μ filters to remove particles.
- 7.2 The primary packing material shall be appropriately cleaned and dried by compressed air suitably filtered through 0.2 μ filter. The humidity of the compressed air shall be controlled as applicable.
- 7.3 The valves shall be carefully handled and after de-cartoning these shall be kept in clean closed containers in the filling room
- 7.4 For suspensions, the bulk shall be kept stirred continuously
- 7.5 In-process controls shall include periodical checking of weight of bulk formulation filled in the containers. In a two-shot-filling process (liquid filling followed by gaseous filling), it shall be ensured that 100% weight checking is carried out.
- 7.6 Filled containers shall be quarantined for suitable period established by the manufacturer to detect leaking containers prior to testing, labelling and packing -

8 Documentation, -

8.1 In addition to the routine good manufacturing practices documentation, manufacturing records shall show the following additional informations

- (1) Temperature and humidity in the manufacturing area
- (2) Periodic filled weights of the formulation
- (3) Records of rejections during on line check weighing
- (4) Records of rejection during spray testing

PART I-F**SPECIFIC REQUIREMENTS OF PREMISES, PLANT AND MATERIALS FOR MANUFACTURE OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS (BULK DRUGS).**

Note: *The General Requirements as given in Part I of this Schedule relating to Requirements of Good Manufacturing Practices for Premises and Materials for pharmaceutical products shall be complied with, mutatis mutandis, for the manufacture of Active Pharmaceutical Ingredients (Bulk Drugs) In addition to these requirements the following Specific Requirements shall also be followed, namely -*

1 Buildings and civil works, -

- 1.1 Apart from the building requirements contained in Part I, General ante, the active pharmaceutical ingredients facilities for manufacture of hazardous reactions, Beta-Lactum antibiotics and Steroids and Steroidal Hormones/ Cytotoxic substances shall be provided in confined areas to prevent contamination of manufacture from other drugs
- 1.2 The final stage of preparation of a drug like isolation/ filtration / drying/ milling/ sieving and packing operations shall be provided with air filtration systems including pre filters and final 5 micron filter. Air handling systems with adequate number of air changes per hour or any other suitable system to control the air borne contamination shall be provided. Humidity/ Temperature shall also be controlled for all the operations wherever required
- 1.3 Air filtration systems including pre-filters and particulate matter air filters shall be used, where appropriate on air supplies to production areas. If air is re-circulated to production areas, measures shall be taken to control re-circulation of floating dust particles from production. In areas where air contamination occurs during production there shall be adequate exhaust system to control contaminants

- 1.4 Ancillary area shall be provided for Boiler-house. Utility service areas like heat exchangers, chilling, workshop, store and supply of gases shall also be provided.
- 1.5 For specified preparation like manufacture of sterile products and for certain antibiotics, hormones, cytotoxic and oncology products, separate enclosed areas shall be designed. The requirements for the sterile active pharmaceutical ingredient shall be in line with the facilities required for formulations to be filled aseptically.
- 2 **Sterile Products** - Sterile active pharmaceutical ingredient filled aseptically shall be treated as formulation from the stage wherever the process demands like crystallisation, lyophilisation, filtration etc. All conditions applicable to formulations to be filled aseptically shall apply *mutatis mutandis* for the manufacture of sterile active pharmaceutical ingredient involving the stages like filtration, crystallisation and lyophilisation.
- 3 **Utilities/ Services.**- Equipments like Chilling Plant, Boiler, Heat exchangers, Vacuum and Gas, Storage Vessels shall be serviced, cleaned, sanitised and maintained at appropriate intervals to prevent mal-functions or contamination that may interfere with the safety, identity, strength, quality or purity of the drug product.
- 4 **Equipment Design, Size and Location** :—
 - 4.1 Equipment used in the manufacture, processing, packing or holding of an active pharmaceutical ingredient shall be of appropriate design, adequate size and suitably located to facilitate operations for its intended use and for its cleaning and maintenance.
 - 4.2 If equipment is used for different intermediates and active pharmaceutical ingredient, proper cleaning from one product to another becomes particularly important. If cleaning of a specific type of equipment is difficult, the equipment may need to be dedicated to a particular intermediate or active pharmaceutical ingredient.
 - 4.3 The choice of cleaning methods, detergents and levels of cleaning shall be defined and justified. Selection of cleaning agents (e.g. solvents) should depend on,
 - (a) the cleaning agent stability to remove residues of raw materials, intermediates, precursors, degradation products and isomers as appropriate
 - (b) whether the cleaning agent leaves a residue itself,
 - (c) compatibility with equipment construction materials like centrifuge/ filtration, drier, fluid bed dryer, rotocone proton dryer, vacuum dryer, frit mill, multi-mill/ jet mills, wetters for cut sizing,
 - (d) test for absence of intermediate or active pharmaceutical ingredient in the final rinse

- 4.4 Written procedures shall be established and followed for cleaning and maintenance of equipment including utensils used in the manufacture processing, packing or holding of active pharmaceutical ingredient. These procedures shall include but should not be limited to the following:
- (a) assignment of responsibility for cleaning and maintaining equipment;
 - (b) maintenance and cleaning programmes Schedules including where appropriate sanitizing schedules;
 - (c) a complete description of the methods and materials used to clean and maintain equipment including instructions for dis-assembling and re-assembling each article of equipment to ensure proper cleaning and maintenance;
 - (d) removal or obliteration of previous batch identification;
 - (e) protection of clean equipment from contamination prior to use;
 - (f) inspection of equipment for cleanliness immediately before use;
 - (g) establishing the maximum times that may elapse between the completion of processing and equipment cleaning as well as between cleaning and equipment reuse
- 4.5 Equipment shall be cleaned between successive batches to prevent contamination and carry-over of degraded material or contaminants.
- 4.6 As processing approaches the final purified active pharmaceutical ingredient, it is important to ensure that incidental carryover between batches does not have adverse impact on the established impurity profile. However, this does not generally hold good for biological active pharmaceutical ingredient where many of the processing steps are accomplished aseptically and where it is necessary to clean and sterilize equipment between batches

5. In- process Controls —

- 5.1 In-process controls for chemical reactions may include the following:
- (a) reaction time or reaction completion;
 - (b) reaction mass appearance, clarity, completeness or pH of solutions;
 - (c) reaction temperature;
 - (d) concentration of a reactant;
 - (e) assay or purity of the product;
 - (f) process completion check by TLC/any other means/specific requirements
- 5.2 In-process controls for physical operations may include the following:
- (a) appearance and color
 - (b) uniformity of the blend
 - (c) temperature of a process
 - (d) concentration of a solution
 - (e) processing rate or time
 - (f) particle size analysis
 - (g) bulk/tap density
 - (h) pH determination
 - (i) moisture content

6. Product containers and closures :—

- 6.1 All containers and closures shall comply with the pharmacopoeial or any other requirement, suitable sampling methods, sample sizes, specifications, test methods, cleaning procedures and sterilization procedures, when indicated shall be used to assure that containers, closures and other component parts of drug packages are suitable and are not reactive, additive, adsorptive or leachable to an extent that significantly affects the quality or purity of the drug.
- 6.2 The drug product container shall be re-tested or re-examined as appropriate and approved or rejected and shall be identified and controlled under a quarantine system designed to prevent their use in manufacturing or processing operations for which these are unsuitable.
- 6.3 Container closure system shall provide adequate protection against foreseeable external factors in storage /transportation and use that may cause deterioration or contamination of the active pharmaceutical ingredient.
- 6.4 Bulk containers and closures shall be cleaned and where indicated by the nature of the active pharmaceutical ingredient sterilized to ensure that they are suitable for their intended use.
- 6.5 The container shall be conspicuously marked with the name of the product and the following additional information concerning:
- (a) quality and standards, if specified,
 - (b) manufacturing licence number, batch number, Drug Master File number
 - (c) date of manufacture and date of expiry, if specified,
 - (d) method for container disposal (label shall give the methodology)
 - (e) storage conditions, if specified and name and address of the manufacturer, if available.

PART II**Requirements of Plant and Equipment**

External Preparations.— The following equipment is recommended for the manufacture of 'External preparations' i.e. Ointments, Emulsions, Lotions, Solutions, Pastes, Creams, Dusting Powders and such identical products used for external applications whichever is applicable, namely, —

- (1) Mixing and storage tanks (Stainless steel).
- (2) Jacketted Kettle (steam, gas or electrically heated).
- (3) Mixer (Electrically operated)
- (4) Planetary mixer
- (5) A colloid mill or a suitable emulsifier
- (6) A triple roller mill or an ointment mill
- (7) Liquid filling equipment (Electrically operated)
- (8) Jar or tube filling equipment (Electrically operated)

Area.— A minimum area of thirty square metres for basic installation and ten square metres for Ancillary area is recommended

- 2 **Oral Liquid Preparations.-** The following equipment is recommended for the manufacture of oral/ internal use preparations i.e Syrups, Elixirs, Emulsions and Suspensions, whichever is applicable, namely ,

- (1) Mixing and storage tanks (Stainless steel)
- (2) Jacketted Kettle/ Stainless steel tank (steam, gas or electrically heated)
- (3) Portable stirrer (Electrically operated).
- (4) A colloid mill or suitable emulsifier (Electrically operated).
- (5) Suitable filtration equipment (Electrically operated)
- (6) Semi-automatic/ automatic bottle filling machine.
- (7) Pilfer proof cap sealing machine
- (8) Water distillation unit or deioniser.
- (9) Clarity testing inspection units

Area.- A minimum area of fifty square metres for basic installation and ten square metres for Ancillary area is recommended.

3. **Tablets.-** For effective operations, the tablet production department shall be divided into four distinct and separate sections as follows:

- (a) Mixing, Granulation and Drying section.
- (b) Tablet compression section.
- (c) Packaging section (strip/blister machine wherever required)
- (d) Coating section (wherever required)

3.1 The following electrically operated equipments are recommended for the manufacture of compressed tablets and hypodermic tablets, in each of the above sections, namely,-

- (a) Granulation - cum - Drying section , -
 - (1) Disintegrator and sifter
 - (2) Powder mixer.
 - (3) Mass mixer/ planetary mixer / Rapid mixer granulator.
 - (4) Granulator (non-oscillating type)
 - (5) Thermostatically controlled hot air oven with trays (preferably mounted on a trolley) / Fluid bed dryer
 - (6) Weighing machines
- (b) Compression section ,
 - (1) Tablet compression machine, single/multi punch / rotatory.
 - (2) Punch and dies storage cabinets.
 - (3) Tablet deduster.
 - (4) Tablet counters (wherever applicable)
 - (5) Tablet Inspection unit/belt.
 - (6) Dissolution test apparatus.
 - (7) In-process testing equipment like single pan electronic balance, hardness tester, friability and disintegration test apparatus.
 - (8) Air-conditioning and dehumidification arrangement (wherever necessary).

3.2 The Tableting section shall be free from dust and floating particles and may be air-conditioned. For this purpose, each tablet machine shall be isolated into cubicles and connected to a vacuum dust collector or an exhaust system.

- (c) Packaging section , -
 - (1) Strip/ blister packaging machine
 - (2) Leak test apparatus (vacuum system)
 - (3) Air conditioning and Dehumidification Arrangement (wherever applicable)

Area.- A minimum area of sixty square metres for basic installation and twenty square metres for Ancillary area is recommended for un-coated tablets.

(d) Coating Section .-

- (1) Jacketted kettle (steam, gas or electrically heated for preparing coating suspension).
- (2) Coating pan (Stainless steel).
- (3) Polishing pan where applicable.
- (4) Exhaust system (including vacuum dust collector)
- (5) Air conditioning and Dehumidification Arrangement.
- (6) Weighing balance.

3.3 The Coating section shall be made dust free with suitable exhaust system to remove excess powder and fumes resulting from solvent evaporation. It shall be air-conditioned and dehumidified wherever considered necessary.

Area.- A minimum additional area of thirty square metres for coating section for basic installation and ten square metres for Ancillary area is recommended.

Separate area & equipment for mixing, granulation, drying, tablet compression, coating and packing shall be provided for Penicillin group of drugs on the lines indicated above. In case of operations involving dust and floating particles, care shall be exercised to avoid cross- contamination

3.4 The manufacture of Hypodermic tablets shall be conducted under aseptic conditions in a separate air conditioned room, the walls of which shall be smooth and washable. The granulation, tableting and packing shall be done in this room.

3.5 The manufacture of effervescent and soluble/dispersible tablets shall be carried out under air-conditioned and dehumidified area.

4. **Powders.-**The following equipment is recommended for the manufacture of powder namely,-

- (1) Disintegrator.
- (2) Mixer (Electrically operated)
- (3) Sifter.
- (4) Stainless steel vessels and scoops of suitable sizes.
- (5) Filling equipment (electrically operated).
- (6) Weighing balance.

In the case of operation involving floating particles of fine powder, a suitable exhaust system shall be provided. Workers should be provided with suitable masks during operation.

Area.- A minimum area of thirty square metres is recommended to allow for the basic installations. Where the actual blending is to be done on the premises, an additional room shall be provided for the purpose.

5. **Capsules.-** For the manufacture of capsules, separate enclosed area suitably air-conditioned with airlock arrangement shall be provided. The following equipment is recommended for filling of Hard Gelatin Capsules, namely,-

- (1) Mixing and blending equipment (electrically or power driven).
- (2) Capsule filling units (preferably semi-automatic or automatic filling machines).
- (3) Capsules counters (wherever applicable).
- (4) Air-conditioning and Dehumidification arrangement (preferably centrally air-conditioned and dehumidification system).
- (5) Weighing balance.

- (6) Disintegration test apparatus.
- (7) Capsule polishing equipment.

Separate equipments, filling and packaging areas shall be provided for penicillin and non-penicillin sections. In case of operations involving floating particles of fine powder, a suitable exhaust system shall be provided. The manufacture and filling shall be carried out in air conditioned areas. The room shall be dehumidified.

Area.- A minimum area of twenty five square metres for basic installation and ten square metres for Ancillary area each for penicillin and non-penicillin section is recommended.

6. **Surgical dressing.-** The following equipment is recommended for the manufacture of surgical dressings other than Absorbent Cotton Wool, namely,-

- (1) Rolling machine.
- (2) Trimming machine.
- (3) Cutting equipment.
- (4) Folding and pressing machine for guaze.
- (5) Mixing tanks for processing medicated dressing.
- (6) Hot air dry oven.
- (7) Steam sterilizer or dry heat sterilizer or other suitable equipment.
- (8) Working tables / benches for different operations.

Area.- A minimum area of thirty square meters is recommended to allow for the basic installations. In case medicated dressings are to be manufactured, another room with a minimum area of thirty square meters shall be provided.

7. **Ophthalmic preparations.-** For the manufacture of Ophthalmic preparations, separate enclosed areas with air lock arrangement shall be provided. The following equipment is recommended for manufacture under aseptic conditions of Eye-Ointment, Eye-lotions and other preparations for external use, namely -

- (1) Thermostatically controlled hot air ovens (preferably double ended)
- (2) Jacketted Kettle/ Stainless steel tanks (steam, gas or electrically heated)
- (3) Mixing and storage tanks of stainless steel/ Planetary mixer.
- (4) Colloid mill or ointment mill
- (5) Tube filling and crimping equipment (semi-automatic or automatic filling machines).
- (6) Tube cleaning equipment (air jet type)
- (7) Tube washing and drying equipment.
- (8) Automatic vial washing machine
- (9) Vials drying oven.
- (10) Rubber bung washing machine.
- (11) Sintered glass funnel, seitz filter or filter candle (preferably cartridge and membrane filters).
- (12) Liquid filling equipment (semi-automatic or automatic filling machines)
- (13) Autoclave (preferably ventilator autoclave)
- (14) Air-conditioning and Dehumidification arrangement (preferably centrally air-conditioned and dehumidification system)
- (15) Laminar air flow units

Area.- A minimum area of twenty five square metres for basic installation and ten square metres for Ancillary area is recommended. The manufacture and filling shall be carried out in an air-conditioned areas under aseptic conditions. The rooms shall be further dehumidified if preparations containing antibiotics are manufactured as necessary.

- 8 **Pessaries and Suppositories.-** (i) The following equipment is recommended for manufacture of Pessaries and Suppositories, namely -

- (1) Mixing and pouring equipment
- (2) Moulding equipment
- (3) Weighing devices

Area.- A minimum area of twenty five square meters is recommended to allow for the basic installation.

(ii) In the case of pessaries manufactured by granulation and compression if the licensee does not have a tablet section, the requirements as indicated under "Item 3 of Tablet", shall be provided

9. **Inhalers and Vitrallae.-** The following equipment is recommended for manufacture of Inhalers and vitrallae, namely,-

- (1) Mixing equipment.
- (2) Graduated delivery equipment for measurement of the medicament
- (3) Sealing equipment

Area.- An area of minimum twenty square meters is recommended for the basic installations.

- 10 **Repacking of drugs and pharmaceutical chemicals.-** The following equipment is recommended for repacking of drugs and pharmaceutical chemicals namely,

- (1) Powder disintegrator
- (2) Powder sifter (Electrically operated)
- (3) Stainless steel scoops and vessels of suitable sizes
- (4) Weighing and measuring equipment
- (5) Filling equipment (semi / automatic machine)
- (6) Electric sealing machine

Area.- An area of minimum thirty five square meters is recommended for the basic installation. In case of operations involving floating particles of fine powder a suitable exhaust system shall be provided

- 11 **Parenteral Preparations.-** The whole operation of manufacture of parenteral preparations (small volume injectables and large volume parenterals) in glass and plastic containers may be divided into following separate areas/ rooms, namely,-

11.1 Parenteral preparations in glass containers,-

- (1) Water management area - This includes water treatment and storage
- (2) Containers and closures preparation area - This includes washing and drying of ampoules, vials, bottles and closures
- (3) Solution preparation area - This includes preparation and filtration of solution
- (4) Filling, capping and sealing area - This includes filling and sealing of ampoules and/or filling, capping and sealing of vials and bottles
- (5) Sterilization area
- (6) Quarantine area
- (7) Visual inspection area
- (8) Packaging area

The following equipment is recommended for different above mentioned areas, namely: -

(a) Water management area,-

- (1) De-ionised water treatment unit
- (2) Distillation (multi column with heat exchangers) unit
- (3) Thermostatically controlled water storage tank
- (4) Transfer pumps
- (5) Stainless steel service lines for carrying water into user areas.

(b) Containers and closures preparation area,-

- (1) Automatic rotary ampoule/vial/bottle washing machine having separate air, water, distilled water jets
- (2) Automatic closures washing machine
- (3) Storage equipment for ampoules, vials, bottles and closures
- (4) Dryer/sterilizer (double ended)
- (5) Dust proof storage cabinets.
- (6) Stainless steel benches/stools

(c) Solution preparation area,-

- (1) Solution preparation and mixing Stainless steel tanks and other containers.
- (2) Portable stirrer
- (3) Filtration equipment with cartridge and membrane filters/bacteriological filters.
- (4) Transfer pumps.
- (5) Stainless steel benches/stools

(d) Filling, capping and sealing area ,-

- (1) Automatic ampoule/vial/bottle filling, sealing and capping machine under laminar air flow work station.
- (2) Stainless steel benches/stools

(e) Sterilization area,-

- (1) Super heated steam sterilizer (preferably with computer control for sterilization cycle alongwith trolley sets for loading/unloading containers before and after sterilization).
- (2) Hot Air Sterilizer (preferably double ended).
- (3) Pressure leak test apparatus

(f) Quarantine area,-

- (1) Storage cabinets
- (2) Raised platforms/iron racks

(g) Visual inspection area,-

- (1) Visual inspection units (preferably conveyor belt type and composite white and black assembly supported with illumination)
- (2) Stainless steel benches/stools

(h) Packaging area,-

- (1) Batch coding machine (preferably automatic)
- (2) Labelling unit (preferably conveyor belt type)
- (3) Bar coding equipment
- (4) Stainless steel benches/stools

Area.- A minimum area of one hundred and fifty square metres for the basic installation and an Ancillary area of one hundred square metres for Small Volume Injectables is recommended. For Large Volume Parenterals, an area of one hundred and fifty square metres each for the basic installation and for Ancillary area is recommended. These areas shall be partitioned into suitable enclosures with airlock arrangements.

11.2 Parenteral preparations in Plastic containers by Flow-Fill-Seal technology.-

The whole operation of manufacture of large volume parenteral preparations in plastic containers including plastic pouches by automatic (all operations in one station) Flow-Fill-Seal machine or by semi-automatic blow moulding, filling-cum-sealing machine may be divided into following separate areas/ rooms, namely :-

- (1) Water management area
- (2) Solution preparation area
- (3) Container moulding -cum -Filling and sealing area
- (4) Sterilization area
- (5) Quarantine area
- (6) Visual inspection area
- (7) Packaging area

The following equipment is recommended for different above mentioned areas, namely :

(a) Water management area , -

- (1) De-ionised water treatment unit
- (2) Distillation unit (multi column with heat exchangers)
- (3) Thermostatically controlled water storage tank
- (4) Transfer pumps
- (6) Stainless steel service lines for carrying water into user areas.

(b) Solution preparation area -

- (1) Solution preparation and storage tanks
- (2) Transfer pumps
- (3) Cartridge and membrane filters

(c) Container moulding -cum -filling and sealing area,-

- (1) Sterile flow-fill-seal machine (all operations in one station with built-in Laminar air flow work station having integrated container output conveyor belt through pass-box)
- (2) Arrangement for feeding plastic granules through feeding -cum- filling tank into the machine

(d) Sterilization area.- Super heated steam sterilizer (with computer control for sterilization cycle alongwith trolley sets for loading/unloading containers for sterilization)

(e) Quarantine area.- Adequate number of platforms/racks with storage system

(f) Visual inspection area.- Visual inspection unit (with conveyor belt and composite white and black assembly supported with illumination)

(g) Packaging area,-

- (1) Pressure leak test apparatus (pressure belt or rotating disc type);
- (2) Batch coding machine (preferably automatic);
- (3) Labelling unit (preferably conveyor belt type);
- (4) Bar coding equipment

Area.- A minimum area of two hundred and fifty square metres for the basic installation and an Ancillary area of one hundred square metres for large volume parenteral preparations in plastic containers by Flow-Fill-Seal technology is recommended. These areas shall be partitioned into suitable enclosures with air-lock arrangements.

Note I. The requirements mentioned in this Schedule do not include requirement of machinery, equipment and premises required for preparation of containers and closures for different dosage forms and categories of drugs. The Licensing Authority shall have the discretion to examine the suitability and adequacy of the machinery, equipment and premises taking into consideration the requirements of the licensee in this respect.

Note II. The requirements mentioned in this Schedule are made subject to the modification at the discretion of the Licensing Authority, if he is of the opinion that having regard to the nature and extent of the manufacturing operations, it is necessary to relax or alter them in the circumstances of a particular case.

Note III. This Schedule gives equipments and area for basic installation required for certain categories of drugs only. There are, in addition, other categories of drugs such as basic drugs, pharmaceuticals and chemicals, medicinal gases, empty gelatin capsules, mechanical contraceptives, new dosage forms, surgical dressing (except sterile) gauge, bandages, disinfectant fluids and products to be repacked etc which are not listed in this Schedule. The Licensing Authority shall, in respect of such categories of drugs, have the discretion to examine the adequacy or otherwise of factory premises, area, plant and machinery and other requisites, having regard to the nature and extent of the manufacturing operations involved and direct the manufacturer to carry out necessary modifications in them and on the modifications having been made approve the manufacture of such categories of drugs. Any drug as permitted to be manufactured by the Licensing Authority shall be deemed to be additional category of drug for the purpose of this Schedule and sub-rule (5) of rule 69.

Note IV. Areas for formulations meant for external use and areas for formulations meant for internal use shall be separately provided to avoid mix-up even though they are from the same category of formulations.

Note V. (a) Excipients, Packaging materials (in general) and Packaging materials for Large Volume Parenterals shall have a minimum area of thirty, fifty and one hundred square metres respectively.

(b) Quality Control Laboratory shall be divided into separate three sections i.e. Chemicals, Microbiologicals and Biological testing. These shall have a minimum area of sixty, thirty and fifteen square metres respectively for basic

Installation and an Ancillary area of thirty, ten and twenty five square metres respectively is recommended. These sections shall have airlock arrangement and Laminar air-flow work station wherever considered necessary

(c) Active Pharmaceutical Ingredients (Bulk drugs) section shall have additionally a minimum area of one hundred square metres, which may be suitably partitioned for different operations.

Note VI. The licensees and/or manufactures are advised to replace the old and existing equipments, instruments, machines and devices with the latest and new ones, under intimation to the Licensing Authority "

[F No X 11014/5/2000-DMS & PFA]

DEEPAK GUPTA, Jt. Secy.

Foot Note : The Principal Rules were published in the official Gazette vide notification No. F. 28-10/45-H(1) dated 21st December, 1945 and last amended vide GSR 904(E), dated 1-12-2000. The Drugs and Cosmetics Rules, 1945 as amended up to 1-5-1979 is contained in the publication of the Ministry of Health and Family Welfare (Department of Health) containing the Drugs and Cosmetics Act, 1940 (PDGHS-61)